



**PRODUKT LECZNICZY TAGRISO® (OZYMERTYNIB) W
LECZENIU UZUPEŁNIAJĄCYM PO RADYKALNEJ RESEKCJI GUZA
U DOROSŁYCH PACJENTÓW Z NIEDROBNOKOMÓRKOWYM
RAKIEM PŁUCA W STADIUM IB-III, Z OBECNOŚCIĄ
AKTYWUJĄCEJ MUTACJI W GENIE *EGFR***

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



Kraków, lipiec 2021 – marzec 2022

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY KLINICZNEJ

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

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ.....	5
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU.....	7
STRESZCZENIE	8
1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)	15
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	15
2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)	15
2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH.....	16
2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH	17
2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO.....	18
2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA.....	20
2.6. SELEKCJA INFORMACJI	20
2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH.....	21
2.8. METODY EKSTRAKCJI DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ	24
2.9. SYNTEZA DANYCH	25
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO	26
4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	30
4.1. WSTĘP	30
4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	31
5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO TAGRISO® (OZYMERTYNIB) W LECZENIU UZUPEŁNIAJĄCYM PO RADYKALNEJ RESEKCJI GUZA U DOROSŁYCH PACJENTÓW Z NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA W STADIUM ZAAWANSOWANIA IB-III, Z OBECNOŚCIĄ MUTACJI W GENIE <i>EGFR</i>	33
5.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO TAGRISO® (OZYMERTYNIB) W LECZENIU UZUPEŁNIAJĄCYM PO RADYKALNEJ RESEKCJI GUZA U DOROSŁYCH PACJENTÓW Z NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA W STADIUM ZAAWANSOWANIA IB-III, Z OBECNOŚCIĄ MUTACJI W GENIE <i>EGFR</i>	38
5.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO TAGRISO® (OZYMERTYNIB) W LECZENIU UZUPEŁNIAJĄCYM PO RADYKALNEJ RESEKCJI GUZA U DOROSŁYCH PACJENTÓW Z NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA W STADIUM ZAAWANSOWANIA IB-III, Z OBECNOŚCIĄ MUTACJI W GENIE <i>EGFR</i>	58
5.3. PODSUMOWANIE ANALIZY SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ ORAZ PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO TAGRISO® (OZYMERTYNIB) W LECZENIU UZUPEŁNIAJĄCYM PO RADYKALNEJ RESEKCJI GUZA U DOROSŁYCH PACJENTÓW Z NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA W STADIUM ZAAWANSOWANIA IB-III, Z OBECNOŚCIĄ MUTACJI W GENIE <i>EGFR</i>	63
6. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	65
7. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA OZYMERTYNIBU.....	65
7.1. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA OZYMERTYNIBU	65
8. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE	68
8.1. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ WTÓRNYCH	68
9. DYSKUSJA.....	71
10. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ	83
11. WNIOSKI KOŃCOWE.....	84
12. BIBLIOGRAFIA.....	87
13. SPIS TABEL I SCHEMATÓW	94
14. ANEKS	97
14.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	97

14.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ	104
14.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO	105
14.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. <i>CRITICAL APPRAISAL</i>) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH	106
14.5. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH	116
14.6. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE	120
14.7. WYNIKI DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA.....	121
14.8. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO TAGRISSO® (OZYMERTYNIB) W LECZENIU UZUPEŁNIAJĄCYM PO RADYKALNEJ RESEKCJI GUZA U DOROSŁYCH PACJENTÓW Z NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA W STADIUM ZAAWANSOWANIA IB-III, Z OBECNOŚCIĄ MUTACJI W GENIE <i>EGFR</i> – subpopulacja pacjentów po nawrocie choroby	156
14.9. OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO DLA RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT)	159
14.10. OCENA METODOLOGII PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR 2	159
14.11. OPIS SKAL I KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY ..	160
14.12. TABELY POMOCNICZE.....	163
14.13. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMAGAŃ, JAKIE MUSZĄ SPEŁNIAĆ ANALIZY UWZGLĘDNIONE WE WNIOSKACH O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU, O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU TECHNOLOGII LEKOWEJ O WYSOKIEJ WARTOŚCI KLINICZNEJ ORAZ O PODWYŻSZENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU LEKU, ŚRODKA SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO, WYROBU MEDYCZNEGO, KTÓRE NIE MAJĄ ODPOWIEDNIKA REFUNDOWANEGO W DANYM WSKAZANIU”..	167
14.14. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMIT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU	170

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AIAT	Aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ASCO	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i>
AspAT	Aminotransferaza asparaginianowa
AUC	ang. <i>Area under curve</i> ; Powierzchnia pod krzywą
BCRP	ang. <i>Breast cancer resistant protein</i> ; Białko oporności raka piersi
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki Cochrane'a
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CLcr	Klirens kreatyniny
CNS	ang. <i>Central Nervous System</i> ; Centralny układ nerwowy
CRD	ang. <i>Center for Reviews and Dissemination</i> ; Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych
CT	ang. <i>Computed tomography</i> ; Tomografia komputerowa
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; Powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych opracowane przez <i>National Cancer Institute</i>
DFS	ang. <i>Disease free survival</i> ; Przeżycie wolne od choroby
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EGFR	ang. <i>Epidermal growth factor receptor</i> ; Receptor naskórkowego czynnika wzrostu
EGFR-TKI	ang. <i>Epidermal growth factor receptor - tyrosine kinase inhibitor</i> ; Inhibitor kinazy tyrozynowej receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu
EKG	Badanie elektrokardiograficzne
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
EMBASE	ang. <i>Excerpta Medica Database</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
EMTREE	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> ; Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GGN	Górna granica normy
HC	<i>Health Canada</i>
HER2	ang. <i>Human epidermal growth factor receptor 2</i> ; Receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2
HR	ang. <i>Hazard ratio</i> ; Hazard względny

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
HR-QoL	ang. <i>Health-related quality of life</i> ; Jakość życia związana ze zdrowiem
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
ILD	ang. <i>Interstitial lung disease</i> ; Śródmiąższowa choroba płuc
INAHTA	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowa sieć rządowych Agencji Oceny Technologii Medycznych
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
IVRS/ IWRS	<i>Interactive Voice Response System</i> / <i>Interactive Web Response System</i> ; Interaktywny system odpowiedzi głosowej/ internetowej
LVEF	ang. <i>Left ventricular ejection fraction</i> ; Fracja wyrzutowa lewej komory serca
MEDLINE	ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
MESH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
(m)ITT	ang. <i>(modified) intention to treat</i> ; (zmodyfikowana) populacja zgodna z intencją leczenia
MRI	ang. <i>Magnetic resonance imaging</i> ; Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
N	Liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
NC	Nieemożliwe do obliczenia
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> ; Amerykańskie stowarzyszenie zraszające wiodące centra nowotworowe zajmujące się opieką nad pacjentami onkologicznymi, badaniami i edukacją
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut Standardów Zdrowotnych i Klinicznych
NIHR HTA	<i>National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme</i>
NNH	ang. <i>Number Needed to Harm</i> ; Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast komparatora spowoduje pojawienie się niekorzystnego efektu w określonym czasie
NNT	ang. <i>Number Needed to Treat</i> ; Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie
NOS	ang. <i>Not otherwise specified</i> ; Rak bez ustalonego podtypu
NR	Nie osiągnięto
NDRP	ang. <i>Non-small-cell lung carcinoma</i> ; Niedrobnokomórkowy rak płuc
OR Peto	ang. <i>Peto Odds Ratio</i> ; Iloraz szans obliczany metodą Peto
OR	ang. <i>Odds ratio</i> ; Iloraz szans
OS	ang. <i>Overall survival</i> ; Przeżycie całkowite
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
p	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa)
PFS	ang. <i>Progression free survival</i> ; Przeżycie wolne od progresji choroby
PICO	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne

Produkt leczniczy Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z obecnością aktywującej mutacji w genie *EGFR*.

Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
PICOS	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wyniki, badanie
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ; Wytyczne przygotowania przeglądów systematycznych i meta-analiz
Q1	Kwartył 1
Q3	Kwartył 3
RB	ang. <i>Relative Benefit</i> ; Korzyść względna
RCT	ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> ; Randomizowane badanie kliniczne
RR	ang. <i>Relative Risk</i> ; Ryzyko względne
SBU	<i>The Swedish Council on Health Technology Assessment</i>
SD	ang. <i>Standard Deviation</i> ; Odchylenie standardowe
TFST	ang. <i>Time to first subsequent therapy</i> ; Czas do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii
TKI	ang. <i>Tyrosine kinase inhibitor</i> ; Inhibitor kinazy tyrozynowej
TSST	ang. <i>Time to second subsequent therapy</i> ; Czas do rozpoczęcia drugiej kolejnej terapii
TTD	ang. <i>Time to treatment deterioration</i> ; Czas do pogorszenia stanu zdrowia
URPLWmiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
(W)MD	ang. <i>(Weighted) Mean Difference</i> ; Średnia (ważona) różnica

ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [65]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42b ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 1398, z późn. zm.) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

STRESZCZENIE

Cel analizy klinicznej

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) ozymertynibu (produkt leczniczy Tagrisso[®], tabletki powlekane) stosowanego w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania IB-III, z obecnością mutacji aktywującej w genie *EGFR* (ang. *epidermal growth factor receptor*; EGFR).

Obecnie (marzec 2022) produkt leczniczy Tagrisso[®] (ozymertynib) jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego NFZ: B6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca ICD-10 C34”, w terapii pierwszej linii pacjentów wcześniej nie poddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu płuca, u których występuje mutacja w genie *EGFR* lub w terapii drugiej linii u chorych z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia afatynibem, erlotynibem lub gefitynibem (stosowanych z powodu zaawansowanego nowotworu) z obecną mutacją T790M w genie *EGFR* [91], a więc we wskazaniu innym niż wnioskowane.

Pomimo postępu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacjami w obrębie genu *EGFR*, wyniki terapii wciąż pozostają niezadowolające, a wskaźniki przeżycia są znacznie niższe niż w przypadku innych typów nowotworów.

Ponadto:

- w podejściu do adjuwantowego leczenia raka płuca nie dokonano postępu od ponad 15 lat;
- aktualnie obowiązujące programy lekowe nie uwzględniają leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca we wczesnym stadium zaawansowania, kiedy to za cel terapeutyczny możliwe jest przyjęcie wyleczenia chorego, a nie tylko wydłużenie przeżycia jak ma to miejsce w terapii zaawansowanej postaci raka płuca;
- dopuszczenie do stosowania nowych leków w ostatnim czasie poprawiło wyniki leczenia paliatywnego, jednak nadal leczenie raka płuca rozpoznanego nawet we wczesnym stadium zaawansowania stanowi jedno z największych wyzwań w dziedzinie onkologii;
- wystąpienie nawrotu choroby u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca we wczesnym stadium zaawansowania jest relatywnie częste, niezależnie od zastosowania pooperacyjnej chemioterapii. Wskaźniki 5-letnich nawrotów różnią się w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu, począwszy od 45% w stadium IB do 62% oraz 76%, odpowiednio u chorych z nowotworem w stadium II oraz III [96], a mediana czasu do wystąpienia nawrotu choroby po zabiegu resekcji i ewentualnej chemioterapii adjuwantowej wynosi tylko 48 miesięcy [97];
- szacuje się, że przebiegu choroby u około 41% pacjentów wystąpią przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego, które istotnie pogarszają rokowania i przeżywalność chorych [97];
- chorzy po leczeniu nowotworu we wczesnym stadium zaawansowania bardzo często odczuwają tzw. lęk przed nawrotem, który pogarsza jakość życia, a także utrudnia codzienne funkcjonowanie i powrót do pełnienia ról społecznych.

U pacjentów z operacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca istnieje zatem silna potrzeba wdrożenia do praktyki klinicznej metody leczenia, która istotnie wydłuży czas przeżycia wolny od choroby, a w niektórych przypadkach pozwoli nawet na całkowite wyleczenie i zapobiegnie kolejnym liniom leczenia.

Wysoce pożądane jest także zmniejszenie ryzyka wystąpienia przerzutów do mózgu, jak i ograniczona toksyczność terapii, co przy dodatkowej możliwości doustnego stosowania wpłynie na poprawę jakości życia chorych.

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

- (P) populację pacjentów (ang. *population*): dorośli pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania IB-III, po radykalnej resekcji guza, z obecnością mutacji w genie *EGFR* (delecja w egzonie 19 [Ex19del] lub substytucja w egzonie 21 [L858R]);
- (I) interwencję wnioskowaną: stosowanie ozymertynibu (produkt leczniczy Tagrisso[®]) w monoterapii, w ramach leczenia

uzupełniającego (adjuwantowego);

- (C) komparator: placebo/ obserwacja (brak zastosowania aktywnego leczenia);
- (O) punkty końcowe – w zakresie skuteczności klinicznej: czas przeżycia wolny od choroby (ang. *disease-free survival*; DFS); wskaźnik przeżyć wolnych od choroby w określonych punktach czasowych okresu obserwacji; czas przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*; OS); czas do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii (ang. *time to first subsequent therapy*; TFST); czas do rozpoczęcia drugiej kolejnej terapii (ang. *time to second subsequent therapy*; TSST); rodzaj nawrotu choroby (lokalny/regionalny lub odległy); umiejscowienie zmian nawrotowych; rodzaj kolejnych terapii (w tym, zabieg chirurgiczny, radioterapia, zastosowanie leków przeciwnowotworowych); stan sprawności ogólnej według klasyfikacji WHO; czas przeżycia wolny od progresji (ang. *progression-free survival*; PFS); zgon z jakichkolwiek przyczyn; jakość życia związana ze zdrowiem (ang. *health-related quality of life*; HR-QoL); w zakresie profilu bezpieczeństwa - ryzyko wystąpienia: działań/ zdarzeń niepożądanych ogółem; poszczególnych działań/ zdarzeń niepożądanych; ciężkich [ang. *serious*] działań/ zdarzeń niepożądanych; działań/ zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem; działań/ zdarzeń niepożądanych o poważnym nasileniu (≥ 3 stopnia); rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań/ zdarzeń niepożądanych; zgonu z powodu działań/zdarzeń niepożądanych.

Metody

- analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [63], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 z marca 2011 roku [64] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [65];
- analizę przeprowadzono w oparciu o: randomizowane badania kliniczne oraz jednoramienne badania eksperymentalne oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa analizowanych opcji terapeutycznych oraz badania o niższej wiarygodności;
- przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym *MEDLINE* – dostęp przez *PubMed*, *EMBASE*, *Cochrane*, *CRD* oraz inne);
- wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy została określona za pomocą narzędzia *Cochrane Collaboration* (badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją) oraz skali AMSTAR 2 (przeglądy systematyczne);
- na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny;
- przy opracowaniu wyników korzystano z MS Excel 2019 oraz programu StatsDirect 3.

Badania włączone do analizy klinicznej

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

- 1 randomizowane badanie kliniczne ADAURA [1]-[14], [110]-[112] bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną ozymertynibu względem placebo w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium IB-III¹ u pacjentów z mutacją w genie *EGFR*, po radykalnej resekcji guza i chemioterapii uzupełniającej (schemat terapeutyczny oparty na platynie) lub bez jej zastosowania;
- 2 przeglądy systematyczne z meta-analizą: Chen i wsp., 2021 [15], Jie i wsp., 2020 [16];
- 10 referencji uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa:
 - ChPL Tagrisso® [18], przegląd wiedzy na temat leku Tagrisso i uzasadnienie udzielenia Pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Unii Europejskiej [19], Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (EPAR) [20], plan zarządzania

¹ Zgodnie z 7. edycją klasyfikacji AJCC, podczas gdy w chwili obecnej obowiązuje już 8. edycja. Co wymaga podkreślenia znaczący odsetek przypadków klasyfikowanych wedle 7. edycji do stadium zaawansowania IIIA, w świetle obowiązującej 8. edycji kwalifikowane jest do stadium zaawansowania IIIB.

ryzykiem dla produktu Tagrisso® [17], ulotkę informacyjną dla produktu leczniczego Tagrisso® oraz informacje o dopuszczeniu do obrotu zamieszczone na stronie agencji FDA [21], informacje dotyczących bezpieczeństwa zidentyfikowane przez system zgłaszania zdarzeń niepożądanych FDA (FAERS) [22], informacje z serwisu *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [23];

- o referencje włączone w oparciu o Analizę kliniczną dla Tagrisso® stosowanego w III i kolejnych liniach leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca [67]: 3 przeglądy systematyczne z agregacją danych z 2 badań RCT (opublikowane w formie abstraktów konferencyjnych) Swarup 2018 [24], Thein 2018 [25], Thein 2018 [26].

WYNIKI

Skuteczność kliniczna ozymertynibu w porównaniu do placebo – najważniejsze wyniki z badania ADAURA [1]-[14]

W badaniu ADAURA wykazano, że stosowanie ozymertynibu w porównaniu do podawania placebo wiązało się z:

- w populacji ogólnej (nowotwór w stadium IB-IIIa):
 - o istotną statystycznie i klinicznie redukcją o 80% ryzyka nawrotu choroby lub zgonu (mediana w grupie badanej nie została osiągnięta, a w grupie placebo wynosiła 27,5 miesięcy; HR=0,20; 99,06% CI: 0,15; 0,27; p<0,0001),
 - o większym odsetkiem pacjentów wolnych od choroby, który w ramieniu ozymertynibu wynosił 97% po 12 miesiącach, 89% po 24 miesiącach i 79% po 36 miesiącach w porównaniu z odpowiednio 69%, 52% i 40% pacjentów w grupie placebo;
 - o istotnie statystycznie (p<0,05) niższym ryzykiem nawrotu choroby, niezależnie od rozpatrywanego rodzaju nawrotu, tj.:
 - nawrotu choroby lub zgonu;
 - nawrotu choroby niezależnie od lokalizacji;
 - nawrotu lokalnego/regionalnego;
 - nawrotu odległego;
 - nawrotu lokalnego/regionalnego i odległego;
 - nawrotu w obrębie ośrodkowego układu nerwowego;
 - nawrotu w obrębie ośrodkowego układu nerwowego lub zgonu;
 - o redukcją o 52% ryzyka zgonu (HR=0,48; 95% CI: 0,23; 1,02; p=0,0553),
 - o większym odsetkiem pacjentów żyjących (oszacowano na podstawie krzywych Kaplan-Meiera), który w ramieniu ozymertynibu wynosił 99,6% po 24 miesiącach i 93,9% po 36 miesiącach, w porównaniu z odpowiednio 94,7% i 91,8% pacjentów w ramieniu placebo;
 - o istotną statystycznie redukcją o 80% ryzyka konieczności zastosowania pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (mediana w grupie badanej nie została osiągnięta, a w grupie placebo wynosiła 39,8 miesięcy; HR=0,20; 95% CI: 0,14; 0,27; p<0,0001);
 - o istotną statystycznie redukcją o 75% ryzyka konieczności zastosowania drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (mediana w grupie badanej nie została osiągnięta, a w grupie placebo wynosiła 48,2 miesiące; HR=0,25; 95% CI: 0,16; 0,41; p<0,0001);
 - o istotną statystycznie i klinicznie redukcją o 82% ryzyka nawrotu choroby w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) lub zgonu; HR=0,18; 95% CI: 0,10; 0,33; p<0,0001);
 - o większym odsetkiem pacjentów wolnych od nawrotu choroby w OUN, który w ramieniu ozymertynibu wynosił 98% po 24 miesiącach w porównaniu z 85% pacjentów w grupie placebo.
- w subpopulacji chorych z nowotworem stadium II-IIIa:
 - o istotną statystycznie i klinicznie redukcją o 83% ryzyka nawrotu choroby lub zgonu (mediana w grupie badanej nie została osiągnięta, a w grupie placebo wynosiła 19,6 miesięcy; HR=0,17; 99,06% CI: 0,11; 0,26; p<0,001);

- o większym odsetkiem pacjentów wolnych od choroby, który w ramieniu ozymertynibu wynosił 97% po 12 miesiącach, 90% po 24 miesiącach i 78% po 36 miesiącach w porównaniu z odpowiednio 61%, 44% i 28% pacjentów w grupie placebo;
- o istotną statystycznie redukcją o 60% ryzyka zgonu (HR=0,40; 95% CI: 0,18; 0,89; p=0,0244);
- o większym odsetkiem pacjentów żyjących (oszacowano na podstawie krzywych Kaplan-Meiera), który w ramieniu ozymertynibu wynosił 100,0% po 24 miesiącach i 91,7% po 36 miesiącach, w porównaniu z odpowiednio 92,6% i 89,0% pacjentów w ramieniu placebo;
- o istotną statystycznie i klinicznie redukcją o 86% ryzyka nawrotu choroby w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) lub zgonu; HR=0,14; 95% CI: 0,07; 0,27; p<0,0001);
- o większym odsetkiem pacjentów wolnych od nawrotu choroby w OUN (oszacowano na podstawie krzywych Kaplan-Meiera) w grupie badanej oraz kontrolnej wynosił odpowiednio: 98,8% i 79,7% w 24. miesiącu od rozpoczęcia badania;

Statystycznie istotną (p<0,05) przewagę na korzyść ozymertynibu względem placebo, w odniesieniu do przeżycia wolnego od choroby obserwowano konsekwentnie we wszystkich predefiniowanych podgrupach, niezależnie od płci, wieku, statusu palenia tytoniu, pochodzenia etnicznego, stadium choroby, typu mutacji *EGFR* oraz uprzedniego zastosowania chemioterapii adjuwantowej.

Na uwagę zasługują wyniki w grupie chorych ze **stadium IB, w której wykazano istotną statystycznie i klinicznie redukcję ryzyka nawrotu choroby – HR=0,39 (95% CI 0,18; 0,76), co wskazuje na wysoką skuteczność ozymertynibu u tych pacjentów. Badanie ADAURA jest pierwszą próbą kliniczną, w której wykazano korzyści kliniczne zastosowanego leczenia w tej subpopulacji chorych; sama chemioterapia nie wiąże się bowiem z równie zadowalającymi wynikami.**

Jakość życia związana ze zdrowiem (oceniana według kwestionariusza SF-36) utrzymywała się na dobrym poziomie podczas leczenia ozymertynibem, bez żadnych klinicznie znaczących różnic względem placebo, pomimo dłuższego narażenia na aktywne leczenie potencjalnie obciążone toksycznością. Odnotowane wyniki pozostawały spójne w poszczególnych domenach ocenianych w ramach kwestionariusza SF-36.

Bezpieczeństwo stosowania ozymertynibu w porównaniu do placebo – najważniejsze wyniki z badania ADAURA [1]-[14]

Większość pacjentów w obu ramionach badania zgłaszała zdarzenia niepożądane w czasie trwania badania (ozymertynib: 97,6%; placebo: 89,2%). Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie ozymertynibu były biegunka, zanokcica, suchość skóry, świąd, kaszel i zapalenie jamy ustnej. Z kolei wśród chorych przyjmujących placebo były to biegunka i kaszel.

Ogólnie, odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi o nasileniu 3 stopnia był niski w obu ramionach leczenia (ozymertynib: 20,2%; placebo: 13,4%), co wskazuje, że większość zdarzeń niepożądanych zgłoszonych w badaniu miała nasilenie łagodne lub umiarkowane. W grupie ozymertynibu nie odnotowano także żadnych zdarzeń zakończonych zgonem.

Przeprowadzona analiza wykazała, iż zastosowanie ozymertynibu w porównaniu do placebo, w populacji pacjentów z rakiem płuca w stadium IB-III, z mutacją w genie *EGFR*, po radykalnej resekcji guza i chemioterapii uzupełniającej (schemat terapeutyczny oparty na platynie) lub bez jej zastosowania wiąże się:

- **z brakiem istotnych statystycznie (p>0,05) różnic między grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia:**
 - o **kaszlu, zapalenia jamy nosowo-gardłowej, infekcji górnych dróg oddechowych;**
 - o **zanokcicy, suchości skóry, infekcji górnych dróg oddechowych i obniżenia apetytu o 3 stopniu nasilenia;**
 - o **ciężkich zdarzeń niepożądanych;**

- ze statystycznie istotnie wyższym ($p < 0,05$) ryzykiem wystąpienia:
 - jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych;
 - biegunki;
 - zanokcicy;
 - suchości skóry;
 - świądu;
 - zapalenia jamy ustnej;
 - obniżenia apetytu;
 - owrzodzenia jamy ustnej;
 - trądzikowego zapalenia skóry;
 - ryzykiem wystąpienia jakichkolwiek o nasileniu 3 stopnia w tym:
 - biegunki;
 - zapalenia jamy ustnej;
 - działań niepożądanych potencjalnie związanych z zastosowanym leczeniem, w tym:
 - biegunki;
 - zanokcicy;
 - suchości skóry;
 - świądu;
 - zapalenia jamy ustnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, iż zastosowanie ozymertynibu w porównaniu do placebo, w populacji pacjentów z rakiem płuca w stadium IB-IIIa, z mutacją w genie *EGFR*, po radykalnej resekcji guza i chemioterapii uzupełniającej (schemat terapeutyczny oparty na platynie) lub bez jej zastosowania wiąże się ze statystycznie istotnie wyższym ($p < 0,05$) ryzykiem: przerwy w dawkowaniu, zmniejszenia dawki leku oraz przerwania udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych.

Badania o niższej wiarygodności

Nie zidentyfikowano badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania ozymertynibu (produkt leczniczy Tagrisso[®], tabletki powlekane) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania IB-III, z obecnością mutacji w genie *EGFR*.

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa ozymertynibu

W opracowaniach uwzględnionych w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa pod uwagę brano wyniki stosowania ozymertynibu (tabletki powlekane) w leczeniu pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacjami w genie *EGFR* zarówno w ramach terapii adjuwantowej, jak i leczeniu I, II i kolejnych linii.

Większość działań niepożądanych obserwowanych podczas stosowania ozymertynibu, niezależnie od linii leczenia cechowała się 1 lub 2 stopniem nasilenia. Najczęściej zgłaszanymi niepożądanymi działaniami leku (mogącymi wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów) były: biegunka, wysypka, suchość skóry, zanokcica, świąd, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, bóle mięśniowo-szkieletowe, zmęczenie, kaszel, zaburzenia oddychania i klatki piersiowej jak również zmniejszenie liczby leukocytów, płytek krwi oraz poziomu hemoglobiny [18]-[21], [23]. W raporcie Europejskiej Agencji Leków podano z kolei informację, iż do najczęściej raportowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych możliwie związanych ze stosowaniem ozymertynibu należały: śródmiąższowa choroba płuc, zapalenie płuc (inne niż infekcyjne), biegunka, zapalenie jelit i gorączka [20]. Natomiast zgodnie z informacjami opublikowanymi przez amerykańską FDA, do najczęstszych działań niepożądanych, prowadzących do przerwania leczenia adjuwantowego produktem Tagrisso[®] należały choroba śródmiąższowa płuc i wysypka, z których każda wystąpiła w analizowanej populacji pacjentów z częstością $< 3\%$ [21].

Produkt leczniczy Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z obecnością aktywującej mutacji w genie *EGFR*.
Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie bezpieczeństwa stosowania analizowanej interwencji pomiędzy pacjentami starszymi, a młodszymi. Zwrócono jednak uwagę na wyższą częstość występowania zdarzeń niepożądanych 3 i 4 stopnia wśród osób o niskiej (<50 kg) masie ciała, jak również w podeszłym wieku (>65 roku życia). Zaleca się więc ściśle monitorowanie tych pacjentów [18].

Co niezwykle ważne, ozymertynib cechuje się bardziej korzystnym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z innymi lekami z grupy EGFR-TKI (tj. gefitynibu i erlotynibu). Przykładowo, jego zastosowanie wiąże się z niższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych o 3 lub wyższym stopniu nasilenia według CTCAE w porównaniu do standardowych EGFR-TKI (odpowiednio 18,3% vs 28,2%) [20]. Wynika to z faktu, iż ozymertynib, w przeciwieństwie do EGFR-TKI starszych generacji, nie łączy się z dzikim (normalnym) genem *EGFR*, co pozwala na uzyskanie lepszego profilu bezpieczeństwa.

Wyniki meta-analiz przeprowadzonych w ramach przeglądów systematycznych Swarup 2018 [24], Thein 2018 [25], Thein 2018 [26] wskazały na istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia toksyczności hematologicznej, a także żołądkowo-jelitowych lub wątrobowych działań niepożądanych, takich jak: nudności, wymioty lub wzrost aktywności AspAT i AlAT, w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą chemioterapię opartą na pochodnych platyny z pemetreksedem lub erlotynib/ gefitynib.

Podsumowując, ozymertynib stosowany zarówno w leczeniu adjuwantowym, jak i w pierwszej i kolejnych liniach terapii niedrobnokomórkowego raka płuca charakteryzuje się dobrą tolerancją oraz korzystnym profilem bezpieczeństwa. Dodatkowo, warto zwrócić uwagę, iż ozymertynib, w przeciwieństwie do EGFR-TKI starszych generacji, nie łączy się z dzikim (normalnym) genem *EGFR*, co pozwala na uzyskanie lepszego profilu bezpieczeństwa, w porównaniu do standardowych leków z tej samej grupy.

Opracowania (badania) wtórne

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 2 opracowania wtórne – przeglądy systematyczne z meta-analizą: Chen i wsp., 2021 [15]; Jie i wsp., 2020 [16]. Wyniki opracowań wtórnych wskazują na znaczącą skuteczność kliniczną ozymertynibu stosowanego w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania IB-III, z obecnością mutacji w genie *EGFR*. Co istotne, wyniki przeprowadzonych meta-analiz sugerują również przewagę ozymertynibu, zarówno w zakresie wydłużenia czasu przeżycia wolnego od choroby, jak i profilu bezpieczeństwa, nie tylko względem placebo, ale także stosowanej samodzielnie chemioterapii czy innych EGFR-TKI (I lub II generacji).

Wnioski z analizy klinicznej

Ozymertynib będący nieodwracalnym inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR trzeciej generacji, o dobrej penetracji i aktywności w OUN, stosowany w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania IB-III, z obecnością mutacji w genie *EGFR* pozwala na uzyskanie istotnej, statystycznie, jak i klinicznie, redukcji o 83% ryzyka nawrotu choroby lub zgonu wśród pacjentów w stadium raka II–IIIA, w porównaniu do placebo. Podobnie, w populacji ogólnej (stadium IB–IIIA), odnotowano znamienne zmniejszenie o 80% ryzyka nawrotu choroby lub zgonu u pacjentów z grupy otrzymującej ozymertynib w porównaniu z chorymi przyjmującymi placebo. Co więcej, klinicznie istotną korzyść ze stosowania ozymertynibu w zakresie przeżycia wolnego od choroby obserwowano również we wszystkich wstępnie zdefiniowanych podgrupach (tj. niezależnie od wieku, płci, pochodzenia etnicznego, przyjmowania chemioterapii adjuwantowej, stadium choroby, czy mutacji *EGFR*). Szczególną uwagę warto także zwrócić na dłuższe przeżycie wolne od choroby w grupie ozymertynibu w porównaniu z placebo, obserwowane w subpopulacji chorych z rakiem w stadium IB. Jest to kluczowe, ponieważ ADAURA jest pierwszym badaniem klinicznym, w którym zaobserwowano tak znamienne korzyści z leczenia adjuwantowego w tej grupie pacjentów. Ponadto, analiza eksploracyjna dotycząca nawrotów choroby wykazała klinicznie istotne zmniejszenie ryzyka wznowy w obrębie ośrodkowego układu nerwowego lub zgonu w wyniku zastosowania ozymertynibu względem

placebo. Jest to niezwykle ważny rezultat potwierdzający dalsze korzyści ze stosowania ozymertynibu w leczeniu pacjentów z analizowanej populacji, wykraczające poza samo przedłużenie czasu przeżycia wolnego od choroby. Przeżycie całkowite stanowiło drugorzędowy punkt końcowy w badaniu ADAURA. Pomimo, iż dostępne dane miały niską dojrzałość w momencie przeprowadzania analizy wyników, sugerują one poprawę przeżycia całkowitego u pacjentów leczonych ozymertynibem w porównaniu z placebo.

Należy podkreślić, że wyniki modelowania czasu przeżycia całkowitego wskazały na bezwzględną poprawę parametru OS o 17,4% w wyniku leczenia adjuwantowego ozymertynibem w horyzoncie czasowym wynoszącym 10 lat [110].

Oprócz osiągnięcia bezprecedensowej skuteczności w zakresie przeżycia wolnego od choroby jakość życia utrzymana została na stałym poziomie w obu ramionach badania. Wskazuje to, iż leczenie ozymertynibem, wraz z ewentualnymi zdarzeniami niepożądanymi, nie miało znaczącego, negatywnego wpływu na jakość życia pacjentów.

Warto także podkreślić wyniki odnalezionych meta-analiz wskazujące, iż zastosowanie ozymertynibu w leczeniu pacjentów z analizowanej populacji daje lepsze rezultaty nie tylko w porównaniu z placebo, ale także względem erlotynibu, gefitynibu oraz chemioterapii. Dodatkowo, wyniki opracowań wtórnych wskazują, iż ozymertynib cechuje się najmniejszą toksycznością spośród wymienionych powyżej terapii.

Należy także zaznaczyć, iż Tagrisso[®] jest pierwszym lekiem, którego zastosowanie dało tak spektakularną korzyść w zakresie przeżycia wolnego od choroby w obszarze raka płuca. Co więcej, uzyskane w kluczowym badaniu klinicznym ADAURA wyniki pozwalają wnioskować, iż zastosowanie analizowanej interwencji w leczeniu adjuwantowym pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z mutacją *EGFR*, przyczynia się nie tylko do zredukowania ryzyka wznowy miejscowej, ale także możliwości wystąpienia przerzutów odległych, szczególnie do ośrodkowego układu nerwowego, a tym samym - progresji do terminalnego stadium choroby.

Pomimo postępu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca, z mutacjami w obrębie genu *EGFR*, wyniki terapii wciąż pozostają niezadowolające, a wskaźniki przeżycia są znacznie niższe niż w przypadku innych typów nowotworów. Refundacja analizowanej interwencji umożliwi więc pacjentom dostęp do nowej, niezwykle skutecznej, a nawet dającej szansę całkowitego wyleczenia, opcji terapeutycznej i pozwoli odpowiedzieć na niezaspokojone potrzeby dorosłych chorych po radykalnej resekcji guza, z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania IB-III, z obecnością mutacji w genie *EGFR*. Raz jeszcze należy także podkreślić bezprecedensowe wyniki kluczowego badania klinicznego, wskazujące na unikalną skuteczność ozymertynibu we wnioskowanej populacji pacjentów.

1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) ozymertynibu (produkt leczniczy Tagrisso®, tabletki powlekane) stosowanego w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania IB-III, z obecnością aktywującej mutacji w genie *EGFR* (ang. *epidermal growth factor receptor, EGFR*).

2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych” opublikowane na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku [63] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 8 stycznia 2021 roku [65].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

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

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

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

2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych [63] w pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne, meta-analizy oraz opracowania HTA (ang. *Health Technology Assessment*) dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

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

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

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

Hasła, kwerendy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie do niniejszego opracowania. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań (badań) wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, wnioskowaną interwencję oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań (badań) wtórnych. Wyszukiwanie opracowań (badań) wtórnych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniach 24-25.06.2021 (data ostatniego przeszukania: 25.06.2021 roku / aktualizacja: 28.03.2022 r.). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

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

2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

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

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

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

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

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

- *Medline* – dostęp przez *Pubmed*;
- *Embase*[®];
- *Cochrane Library*;

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

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

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

Hasła, kwerendy, strategie wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniach 24-25.06.2021 (data ostatniego przeszukania: 25.06.2021 roku / aktualizacja: 28.03.2022 r.). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

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

Tabela 1. Predefiniowane kryteria zawarte w protokole włączenia badań do analizy klinicznej, określone na podstawie schematu PICOS.

Kryterium zgodnie ze schematem PICOS	Charakterystyka
(P) populacja pacjentów (ang. <i>population</i>)	Dorośli pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania IB-III, po radykalnej resekcji guza, z obecnością mutacji w genie <i>EGFR</i> (typu Ex19del lub L858R), w ramach proponowanego przez Wnioskodawcę programu lekowego.
(I) interwencja wnioskowana (ang. <i>intervention</i>)	Ozymertynib (produkt leczniczy Tagrisso [®] ; tabletki powlekane) w monoterapii, w dawce 80 mg/dzień, w ramach leczenia uzupełniającego (adjuwantowego).
(C) komparator/ refundowana technologia opcjonalna (ang. <i>comparison</i>)	Placebo/ obserwacja (brak zastosowania aktywnego leczenia)

Kryterium zgodnie ze schematem PICOS	Charakterystyka
(O) punkty końcowe – wyniki (ang. <i>outcomes</i>)	<p><u>Z zakresu skuteczności klinicznej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - czas przeżycia wolny od choroby (ang. <i>disease-free survival</i>; DFS), - wskaźnik przeżyć wolnych od choroby w określonych punktach czasowych okresu obserwacji, <ul style="list-style-type: none"> - czas przeżycia całkowitego (ang. <i>overall survival</i>; OS), - czas do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii (ang. <i>time to first subsequent therapy</i>; TFST), - czas do rozpoczęcia drugiej kolejnej terapii (ang. <i>time to second subsequent therapy</i>; TSST), <ul style="list-style-type: none"> - rodzaj nawrotu choroby (lokalny/regionalny lub odległy), - umiejscowienie zmian nawrotowych, - rodzaj kolejnych terapii (w tym, zabieg chirurgiczny, radioterapia, zastosowanie leków przeciwnowotworowych), <ul style="list-style-type: none"> - stan sprawności ogólnej według klasyfikacji WHO, - czas przeżycia wolny od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>; PFS), - zgon z jakichkolwiek przyczyn.
	<p>Zmiana jakości życia.</p> <p><u>Z zakresu profilu bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - działania/zdarzenia niepożądane ogółem, - poszczególne działania/zdarzenia niepożądane, - ciężkie (ang. <i>serious</i>) działania/zdarzenia niepożądane, - działania/zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (ang. <i>treatment-related adverse events</i>), <ul style="list-style-type: none"> - działania/zdarzenia niepożądane o poważnym nasileniu (≥ 3 stopnia), - rezygnacja z udziału w badaniu lub zmiana sposobu dawkowania z powodu wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych, - zgon z powodu działań/zdarzeń niepożądanych.
(S) rodzaj badań klinicznych (ang. <i>study</i>)	Randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii oraz badania o niższej wiarygodności.

Kryteria przyjęte w celu wyszukania badań klinicznych do niniejszego opracowania:

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

W analizie nie brano pod uwagę publikacji:

- w których ozymertynib podawano:
 - w leczeniu wskazań/ chorób innych niż niedrobnokomórkowy rak płuca w stadium IB-III; po pełnej resekcji zmian nowotworowych;
 - w drugiej i kolejnych liniach leczenia (w leczeniu innym niż adjuwantowe);
 - w populacji pacjentów w wieku poniżej 18. roku życia;
- które dotyczyły badań:
 - oceniających jedynie właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne;
 - przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach;
 - przeprowadzonych z zastosowaniem modeli zwierzęcych;
 - oceniających efektywność kosztową;
 - przeprowadzonych w warunkach *in vitro*;

- dotyczących analizy mechanizmów rozwoju oporności na EGFR-TKI;
- dotyczących porównania efektywności różnych metod pomiaru/oceny występujących u chorych mutacji;
- stanowiących opracowania wtórne o charakterze artykułów poglądowych (spośród opracowań wtórnych wykluczono wszystkie publikacje, które nie miały formy meta-analizy, analizy zbiorczej, raportu HTA lub przeglądu systematycznego).

2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

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

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

- agencja EMA (ang. *European Medicines Agency*), publikująca EPAR – ang. *European Public Assessment Reports*, w szczególności Kartę Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL);
- amerykańska agencja FDA (ang. *Food and Drug Administration*);
- URPLWMIpB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych);
- *Health Canada*;
- WHO (ang. *World Health Organisation*) poprzez *The Uppsala Monitoring Centre*;
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*.

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

2.6. SELEKCJA INFORMACJI

Poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczyły zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. *efficacy*), jak i efektywności praktycznej (ang. *effectiveness*). Wyszukiwanie i selekcja danych

odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych), opracowany przed przystąpieniem do tego działania i zawierający określone kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczenia.

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

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

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

2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH

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

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

- wielkości badanej populacji;
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu;
- czasu obserwacji;

- protokołu dawkowania porównywanych leków;
- parametrów klinicznych ocenianych w badaniu.

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych produktów leczniczych wykonano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii proponowaną przez AOTMiT [63].

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów randomizowanych doniesień naukowych, przeprowadzono ocenę wiarygodności wybranych badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook*, zgodnie z wytycznymi AOTMiT z września 2016 [63], [64]. Ocena oparta na kategoriach (ang. *domain-based evaluation*) jest to narzędzie dwuczęściowe, uwzględniające siedem określonych kategorii takich jak: dobór próby, utajenie kodu randomizacji, zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktu końcowego, niekompletne dane dotyczące wyników, wybiórcze publikowanie wyników oraz inne kwestie nie uwzględnione w powyższych kategoriach. Każda z kategorii narzędzia służącego ocenie wiarygodności badania składa się z jednej lub więcej pozycji. W pierwszej części narzędzia przedstawia się szczegółowy opis ocenianego elementu w oparciu o dane z badania. Opis ten powinien być na tyle szczegółowy by zapewnić przejrzystość uzyskanej oceny. Należy zaznaczyć, że zgodnie z zasadami opracowanymi przez *Cochrane* opis ten w szczególnych przypadkach może zostać przedstawiony w postaci cytatu z referencji źródłowej. Dodatkowo dopuszczalne jest dokonanie oceny poszczególnych badań z uwzględnieniem różnych doniesień jak: abstrakty konferencyjne, protokoły z badań, publikacje pełnotekstowe, komentarze do badań, itp. W oparciu o opis przedstawiony w pierwszej części dokonuje się oceny danej kategorii w odniesieniu do ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. Narzędzie *Cochrane Collaboration* dopuszcza przypisanie trzech wariantów odpowiedzi: niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *low risk of bias*), wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *high risk of bias*) oraz niejasny wpływ na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *unclear risk of bias*) [64].

Ocenę jakości metodologii przeglądów systematycznych przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) opublikowanymi w 2016 roku [63], w oparciu o aktualną skalę AMSTAR (ang. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*). Najnowsza skala AMSTAR 2 [72] zawiera łącznie 16 pytań pozwalających ocenić jakość przeglądu systematycznego, uwzględniającego badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Każde z pytań zawiera pomocnicze podpunkty, których spełnienie przez przegląd determinuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. Na pytania można udzielić odpowiedzi: „tak” lub „nie”, a dodatkowo niektóre z nich uwzględniają również odpowiedź „częściowo tak”. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi „tak” lub „częściowo tak”, należy przydzielić odpowiedź „nie”.

Spśród 16 ocenianych pozycji, autorzy skali AMSTAR 2 wyróżnili 7 kluczowych domen, mających szczególne znaczenie przy ocenie przeglądu systematycznego:

- realizację przeglądu na podstawie wcześniej zarejestrowanego protokołu (pytanie 2.);
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania badań pierwotnych (pytanie 4.);
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu, analizowanych na podstawie pełnych tekstów (pytanie 7.);
- ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) dla każdego włączonego do przeglądu badania (pytanie 9.);
- ocenę poprawności zastosowanej metody meta-analizy (pytanie 11.);
- rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędu systematycznego na interpretację wyników przeglądu (pytanie 13.);
- ocenę ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i omówienie jego prawdopodobnego wpływu na wyniki przeglądu (pytanie 15.) [72].

Końcowa jakość (wiarygodność) przeglądu systematycznego wg autorów skali AMSTAR 2 oceniana jest jako:

- wysoka – w przypadku, gdy brakuje negatywnych odpowiedzi lub występuje jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań;
- umiarkowana – w przypadku, gdy występuje więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań;
- niska – w przypadku, gdy występuje jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań;
- krytycznie niska – w przypadku, gdy występuje więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań [72].

Szczegółowy opis powyższych skal przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 14.12. Tabele pomocnicze).

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

- reprezentatywności populacji badanej w stosunku do populacji docelowej (w kontekście oceny demograficznej i klinicznej),

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

2.8. METODY EKSTRAKЦИИ DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

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

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

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

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

2.9. SYNTEZA DANYCH

2.9.1. SYNTEZA JAKOŚCIOWA

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

W przypadku dostępnych w badaniach informacji na temat zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie: korzyści względnej (ang. *Relative Benefit*, RB) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*) dla pozytywnych punktów końcowych oraz parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej przez określony czas wiąże się z brakiem wystąpienia jednego dodatkowego, korzystnego punktu końcowego) i 95% przedziału ufności oraz wartości p. Dla negatywnych punktów końcowych wyniki przedstawiono za pomocą ryzyka względnego (ang. *Relative Risk*, RR) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*), parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej wiąże się z wystąpieniem niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p [70].

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

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

Jeżeli było to możliwe, dokonywano obliczeń dotyczących wartości RB/RR/HR/WMD oraz wartości p; jeżeli nie można było obliczyć jednej lub więcej wartości, wtedy wyszukiwano odpowiednie wartości w artykułach referencyjnych. Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RB/RR) oraz w postaci parametrów bezwzględnych (NNT/NNH). Należy dodać, iż na podstawie parametru NNT/NNH wnioskowano o istotności klinicznej wyniku. Parametr NNT/NNH obliczano jedynie wówczas, gdy wartości p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statystycznie ($p < 0,05$).

Ekstrakcji danych oraz ich syntezy jakościowej dokonano przy uwzględnieniu powszechnie akceptowanych metod ekstrakcji i analizy statystycznej. Przy opracowywaniu wyników korzystano z MS Excel 2019 oraz programu StatsDirect 3.

3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO

Szczegółowe omówienie analizowanego problemu decyzyjnego (ozymertynib [produkt leczniczy Tagrisso[®], tabletki powlekane] stosowany w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania IB-III, z obecnością mutacji w genie *EGFR*) pod względem informacji z zakresu: etiologii, klasyfikacji, czynników ryzyka, diagnostyki, epidemiologii, wytycznych praktyki klinicznej oraz opisu wyboru komparatorów znajduje się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa [66].

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

(P) Populację pacjentów (ang. *population*) w stanie klinicznym wskazanym we wniosku stanowią dorośli pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania IB-III, po radykalnej resekcji guza, z mutacjami aktywującymi w genie kodującym naskórkowy czynnik wzrostu (*EGFR*) tj. potwierdzoną delecją w egzonie 19 (Ex19del) lub substytucją w egzonie 21 (L858R).

Rak płuca jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z komórek nabłonkowych, wyściełających drogi oddechowe [86], [87]. Podstawowymi typami histologicznymi raka płuca są: drobnokomórkowy rak płuca (DRP), stanowiący około 15% nowotworów złośliwych płuca oraz niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) rozpoznawany u 85% osób z nowotworem złośliwym płuca. W obrębie NDRP wyróżnia się raka płaskonabłonkowego, gruczołowego, wielkokomórkowego oraz raka bez ustalonego podtypu (NOS, ang. *not otherwise specified*).

W komórkach raka płuca występują liczne zaburzenia molekularne. Ważny element w patogenezie raka płuca stanowią mutacje genu *EGFR*, które występują u 10-15% pacjentów rasy kaukaskiej z nowotworem złośliwym płuca [87], [76]. Retrospektywna analiza przeprowadzona w grupie 2 450 chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca wykazała, że częstość występowania aktywujących mutacji *EGFR* w populacji polskiej wynosi 9%. Mutacje w genie *EGFR* występują częściej w niedrobnokomórkowym raku płuca o typie gruczołowym, u płci żeńskiej oraz u osób niepalących [106], [107], [105].

(I) Interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) stanowi stosowanie ozymertynibu (produkt leczniczy Tagrisso®; tabletki powlekane, w dawce 80 mg/dzień) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania IB-III, z obecnością mutacji w genie *EGFR*.

Ozymertynib jest EGFR-TKI trzeciej generacji, który w badaniach przedklinicznych wykazywał zahamowanie wzrostu linii komórkowych raka płuca z mutacjami w *EGFR*; w przeciwieństwie do EGFR-TKI pierwszej i drugiej generacji, ozymertynib nieodwracalnie i selektywnie wiąże się ze zmutowanym *EGFR*, ale nie z prawidłowym (dzikim) genem *EGFR* [66].

(C) Komparator (ang. *comparison*) – technologię opcjonalną stanowi placebo/ obserwacja.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2022 roku [91], w ramach katalogu chemioterapii, w rozpoznaniu C34 (nowotwór złośliwy oskrzela i płuca) refundowane ze środków publicznych w Polsce są: karboplatyna, cisplatyna, cyklofosamid, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, irinotekan, lanreotyd, metotreksat, mitomycyna, oktreotyd, paklitaksel, pemetreksed, topotekan, winkrystyna, winorelbina. Dodatkowo w ramach katalogu chemioterapii finansowane są również dwa preparaty z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu EGFR-TKI: erlotynib, gefitynib (w ramach I lub II linii leczenia) [91].

Leki stosowane w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” obejmują afatynib i dakomitynib w przypadku potwierdzenia mutacji w genie *EGFR*, a także: kryzotynib (rearanżacja genów ALK lub ROS1), alektynib, certynib, brygatynib, lorlatynib (rearanżacja genów ALK), pembrolizumab (ekspresja PD-L1; wykluczenie mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji genów ALK i ROS1), niwolumab, atezolizumab (niezależnie od stopnia ekspresji PD-L1; wykluczenie mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji genu ALK), nintedanib oraz durwalumab (leczenie konsolidujące).

Zastosowanie ww. leków ukierunkowanych molekularnie w terapii niedrobnokomórkowego raka płuca w ramach programu lekowego ograniczone jest jednak do zaawansowania miejscowego (stopień III, gdy niemożliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub leczenia chirurgicznego) lub stadium uogólnionego (stopień IV).

Z kolei, zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowania I oraz II oraz u wybranych chorych w stopniu IIIA (bez cechy N2) standardowym postępowaniem jest doszczętna resekcja guza pierwotnego, a następnie dwulekowa

chemioterapia adjuwantowa oparta na cisplatynie (najczęściej w skojarzeniu z winorelbina), która jest leczeniem z wyboru u pacjentów z nowotworem w stopniu zaawansowania II i III [95], [98], [99], [100], [101], [102], [103], [104], a którą należy rozważyć u chorych po resekcji w stadium IB przy wielkości guza >4 cm [98], [99], [101], [103].

W badaniu rejestracyjnym ADAURA w pełni odwzorowano powyższe wytyczne, na co wskazuje charakterystyka wejściowa chorych w tym badaniu w zakresie odsetka pacjentów, którzy przed randomizacją przyjmowali standardową chemioterapię adjuwantową:

- w stadium II i IIIA zdecydowana większość chorych, tj. 76% oraz
- w stadium IB zaledwie 26%.

W badaniu tym, u wszystkich chorych u których zasadne było podjęcie leczenia uzupełniającego z zastosowaniem chemioterapii, zostało ono już podjęte: *„Zastosowanie chemioterapii pooperacyjnej przed randomizacją było dozwolone, ale nie obowiązkowe; decyzje o tym, czy pacjenci otrzymają chemioterapię pooperacyjną były podejmowane wspólnie przez lekarza i pacjenta przed włączeniem do badania”*;

Nieuwzględnienie w roli komparatora chemioterapii adjuwantowej ma swoje uzasadnienie nie tylko w metodyce badania ADAURA, ale także wytycznych klinicznych i praktyce klinicznej, jak również w dotychczasowych ocenach agencji HTA dla ozymertynibu w leczeniu uzupełniającym [66].

Podsumowując jedynym zasadnym komparatorem dla ozymertynibu w leczeniu uzupełniającym jest aktywne monitorowanie (placebo):

- dotychczas brak było zarejestrowanych terapii ukierunkowanych molekularnie wskazanych w leczeniu uzupełniającym u pacjentów z operacyjnym rakiem płuca i mutacją w genie EGFR - ozymertynib stanowi pierwszy i zarazem jedyny zarejestrowany preparat tego rodzaju w analizowanym wskazaniu;
- u wszystkich chorych w badaniu ADAURA, u których zasadne było podjęcie leczenia uzupełniającego z zastosowaniem chemioterapii, zostało ono już podjęte, co dyskwalifikuje chemioterapię z roli alternatywy dla ozymertynibu;
- gdyby intencją badania ADAURA było zastąpienie chemioterapii adjuwantowej ozymertynibem wówczas zasadne byłoby porównanie się do chemioterapii. Tymczasem kryteria protokołu badania, jak również zapisy programu lekowego wyraźnie zachęcają do nie odstępowania od chemioterapii adjuwantowej („okna czasowe” w dawkowaniu), gdyż jest to uzasadniony standard postępowania niezależnie od leczenia anty EGFR. Co więcej brak jest dowodów naukowych odnośnie skuteczności schematu terapeutycznego wykluczającego w swojej sekwencji chemioterapię adjuwantową w sytuacji gdy jest to nieuzasadnione klinicznie, w związku z czym takie podejście byłoby całkowicie nieuprawnione.

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

- w zakresie skuteczności klinicznej:
 - czas przeżycia wolny od choroby (ang. *disease-free survival*; DFS);
 - wskaźnik przeżyć wolnych od choroby w określonych punktach czasowych okresu obserwacji;
 - czas przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*; OS);
 - czas do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii (ang. *time to first subsequent therapy*; TFST);
 - czas do rozpoczęcia drugiej kolejnej terapii (ang. *time to second subsequent therapy*; TSST);
 - rodzaj nawrotu choroby (lokalny/regionalny lub odległy);
 - umiejscowienie zmian nawrotowych;
 - rodzaj kolejnych terapii (w tym, zabieg chirurgiczny, radioterapia, zastosowanie leków przeciwnowotworowych);
 - stan sprawności ogólnej według klasyfikacji WHO;
 - czas przeżycia wolny od progresji (ang. *progression-free survival*; PFS);
 - zgon z jakichkolwiek przyczyn;
 - jakość życia związana ze zdrowiem (ang. *health-related quality of life*; HR-QoL);
- w zakresie profilu bezpieczeństwa - ryzyko wystąpienia:
 - działań/ zdarzeń niepożądanych ogółem;
 - poszczególnych działań/ zdarzeń niepożądanych;
 - ciężkich [ang. *serious*] działań/ zdarzeń niepożądanych;
 - działań/ zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem;
 - działań/ zdarzeń niepożądanych o ≥ 3 stopniu nasilenia;
 - rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań/ zdarzeń niepożądanych;
 - zgonu z powodu działań/zdarzeń niepożądanych.

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

4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

4.1. WSTĘP

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

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

4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne rodzaje publikacji włączonych do niniejszego opracowania. Z kolei w Aneksie do niniejszego opracowania przedstawiono diagramy szczegółowo opisujące proces wyszukiwania i selekcji opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych (diagramy PRISMA). Wyniki randomizowanego badania ADAURA [1]-[14] przedstawiono w rozdziale 5, natomiast szczegółowy opis wraz charakterystyką wyjściową populacji włączonej do badania znajduje się w Aneksie do opracowania (rozd. 14.4). Rezultaty opracowań (badań) wtórnych Chen i wsp., 2021 [15], Jie i wsp., 2020 [16] przedstawiono w rozdziale 8 oraz 14.5.

Tabela 2. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badania pierwotne, opracowania (badania) wtórne, badania nieopublikowane, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo), dotyczących stosowania ozymertynibu (produktu leczniczego Tagrisso®) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium IB-III u pacjentów z mutacją w genie *EGFR*, po radykalnej resekcji guza, z chemioterapią uzupełniającą lub bez jej zastosowania.

Populacja		Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
Randomizowane badanie kliniczne				
Dorośli pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III ² , z mutacją w genie <i>EGFR</i> , po radykalnej resekcji guza, z chemioterapią uzupełniającą lub bez jej zastosowania		Ozymertynib vs placebo (obserwacja)	bezpośrednie	ADAURA [1]-[14], [110]-[112]
Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa ozymertynibu				
Instytucja	Typ publikacji	Referencja		
Europejska Agencja ds. Leków	Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem (ang. <i>Risk Management Plan</i>) dla produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib)	[17]		
	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tagrisso® (ozymertynib, tabletki powlekane)	[18]		
	Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (EPAR) produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib)	[20]		
	Przegląd wiedzy na temat leku Tagrisso® i uzasadnienie udzielenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Unii Europejskiej	[19]		

² Zgodnie z 7. edycją klasyfikacji AJCC, podczas gdy w chwili obecnej obowiązuje już 8. edycja. Co wymaga podkreślenia znaczący odsetek przypadków klasyfikowanych wedle 7. edycji do stadium zaawansowania IIIA, w świetle obowiązującej 8. edycji kwalifikowane jest do stadium zaawansowania IIIB.

Populacja		Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków	Ulotka informacyjna dla pacjentów dla Tagrisso® (ozymertynib) oraz informacja o dopuszczeniu do obrotu w leczeniu uzupełniającym niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacjami <i>EGFR</i>		[21]	
	Informacje dotyczące bezpieczeństwa zidentyfikowanych przez system zgłaszania zdarzeń niepożądanych FDA (FAERS)		[22]	
<i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i>	Dane z <i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i>		[23]	
-	Przeglądy systematyczne z agregacją danych - pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacjami w obrębie genu <i>EGFR</i>	Swarup 2018 [24], Thein 2018 [25], Thein 2018 [26]		
Opracowania (badania) wtórne				
Populacja	Interwencja	Typ publikacji		Referencja
Pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacją w genie <i>EGFR</i> , po radykalnej resekcji guza.	Inhibitory kinaz tyrozynowych związanych z receptorem naskórkowego czynnika wzrostu, w tym ozymertynib	Przegląd systematyczny z meta-analizą		Chen i wsp., 2021 [15]
Pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacją w genie <i>EGFR</i> , po radykalnej resekcji guza.	Interwencje stosowane w leczeniu uzupełniającym niedrobnokomórkowego raka płuca, z mutacją w genie <i>EGFR</i> , po radykalnej resekcji guza, w tym inhibitory kinaz tyrozynowych związanych z receptorem naskórkowego czynnika wzrostu (m.in. ozymertynib).	Przegląd systematyczny z meta-analizą		Jie i wsp., 2020 [16]

5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO TAGRISSO® (OZYMERTYNIB) W LECZENIU UZUPEŁNIAJĄCYM PO RADYKALNEJ RESEKCJI GUZA U DOROSŁYCH PACJENTÓW Z NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA W STADIUM ZAAWANSOWANIA IB-III, Z OBECNOŚCIĄ MUTACJI W GENIE *EGFR*

Zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne ADAURA [1]-[14], które dotyczyło zastosowania ozymertynibu w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania IB-III³ (wg 7. edycji klasyfikacji AJCC) z obecnością mutacji w genie *EGFR*.

Badanie ADAURA [1]-[14], [110]-[112] to eksperymentalne, randomizowane, wieloośrodkowe (210 ośrodków), przeprowadzone w układzie grup równoległych, dwuramienne, podwójnie zaślepienie⁴ badanie fazy III. W badaniu uczestniczyli dorośli pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III³ z centralnie potwierdzonymi mutacjami *EGFR* typu Ex19Del i L858R występującymi samodzielnie lub w połączeniu z innymi mutacjami *EGFR*, u których przeprowadzono całkowitą resekcję guza, z lub bez pooperacyjnej chemioterapii adjuwantowej (chemioterapia adjuwantowa, jeżeli była podawana, składała się z dubletu opartego na platynie, podawanego przez maksymalnie 4 cykle) [1].

W badaniu przeprowadzono randomizację komputerową, przydzielając pacjentów do grup w stosunku 1:1, z wykorzystaniem *Interactive Voice Response System (IVRS)*/*Interactive Web Response System (IWRS)*. Podczas randomizacji uczestnicy byli także stratyfikowani według stadium choroby (IB vs. II vs. III³), typu mutacji (Ex19Del vs. L858R z innymi mutacjami *EGFR* lub bez) i pochodzenia etnicznego (azjatyckie vs. nie-azjatyckie) [1].

Schemat przebiegu badania ADAURA przedstawiono na Schemat 1 [2].

³ Zgodnie z 7. edycją klasyfikacji AJCC, podczas gdy w chwili obecnej obowiązuje już 8. edycja. Co wymaga podkreślenia znaczący odsetek przypadków klasyfikowanych wedle 7. edycji do stadium zaawansowania III³, w świetle obowiązującej 8. edycji kwalifikowane jest do stadium zaawansowania IIIB.

⁴ Pacjenci biorący udział w badaniu mogli zostać odślepieni w przypadku nawrotu choroby, aby określić dalszy plan leczenia, który mógł obejmować ozymertynib. Pacjenci mogli zostać odślepieni także w nagłych wypadkach medycznych w celu optymalnego zarządzania zdarzeniami niepożądanymi.



Schemat 1. Schemat przebiegu badania ADAURA. CT: tomografia komputerowa; NDRP: niedrobnokomórkowy rak płuca; EGFR: receptor naskórkowego czynnika wzrostu; *Lub wcześniej w przypadku nawrotu choroby, decyzji pacjenta, ciąży, poważnej niezgodności z protokołem badania, trudnej do opanowania toksyczności lub wystąpienia owrzodzenia rogowki, śródmiąższowej choroby płuc lub wydłużenia odstępu QTc z objawami poważnej arytmii.

Do badania włączono 682 pacjentów, z czego jedna grupa otrzymywała doustnie ozymertynib (80 mg/dobę, N=339), a druga grupa otrzymywała placebo (N=343). Leczenie ozymertynibem lub placebo rozpoczęto bezpośrednio po randomizacji (do 2 dni po randomizacji) i było ono kontynuowane aż do nawrotu choroby, momentu spełnienia kryterium przerwania leczenia lub zakończenia leczenia. Maksymalny czas trwania terapii wynosił 3 lata [1].

W momencie zakończenia zamaskowania (inaczej: zaślepienia) wszyscy pacjenci byli obserwowani przez co najmniej 1 rok. Spektakularna skuteczność ozymertynibu obserwowana w badaniu ADAURA spowodowała, iż niezależny komitet monitorowania danych zlecił ujawnienie danych dwa lata wcześniej niż pierwotnie planowano; pacjenci i badacze podlegają jednak nadal procedurze zamaskowania odnośnie indywidualnego przydziału leczenia, dlatego przyszłe wyniki nadal będą pochodzić z zamaskowanej fazy badania klinicznego. Oznacza to także, iż przedwczesne zniesienie zamaskowania badania nie zagraża wiarygodności jego wyników.

Charakterystyki wyjściowe były zrównoważone między dwiema grupami. Większość pacjentów z rakiem w stadium II do IIIA (76%) i około jedna czwarta pacjentów w stadium IB (26%) otrzymała wcześniej chemioterapię uzupełniającą opartą na platynie [1].

W ogólnej populacji pacjentów z chorobą w stadium od IB do IIIA mediana czasu trwania całkowitej ekspozycji na leczenie wyniosła 22,5 miesiąca (zakres od 0 do 38) w grupie ozymertynibu i 18,7 miesiąca

(zakres od 0 do 36) w grupie placebo. Liczba pacjentów, którzy przerwali leczenie ozymertynibem lub placebo wyniosła odpowiednio 92 (27%) i 174 (51%). W analizie bezpieczeństwa zmniejszenie dawki zgłoszono u 49 z 337 pacjentów (15%) w grupie ozymertynibu i u 3 z 343 pacjentów (1%) w grupie placebo. W dniu odcięcia danych 205 z 337 pacjentów (61%) w grupie ozymertynibu i 136 z 343 pacjentów (40%) w grupie placebo kontynuowało wyznaczony schemat terapii [1].

W tabeli poniżej przedstawiono skrócony opis metodyki badania ADAURA [1]-[14], natomiast szczegółowy opis wraz z charakterystyką wyjściową populacji włączonej do badania znajduje się w Aneksie do opracowania (rozdz. 14.4).

Tabela 3. Opis metodyki badania ADAURA [1]-[14].

Opis metodyki badania	
Metodyka badania	<p>Badanie eksperymentalne fazy III, randomizowane (randomizacja w stosunku 1:1 z wykorzystaniem <i>Interactive Voice Response System (IVRS)</i>/<i>Interactive Web Response System (IWRS)</i>), wieloośrodkowe (210 ośrodków) przeprowadzone w układzie grup równoległych, dwuramiennie, podwójnie zaślepienie. Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>.</p> <p style="text-align: center;"><u>Główne kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - mężczyzna lub kobieta w wieku co najmniej 18 lat; pacjenci z Japonii/Tajwanu w wieku co najmniej 20 lat; - histologicznie potwierdzone rozpoznanie pierwotnego niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii z przewagą komponenty niepłaskonabłonkowej; <ul style="list-style-type: none"> - stadium zaawansowania IB, II lub IIIA według 7. edycji klasyfikacji AJCC; - jedna z 2 powszechnych mutacji <i>EGFR</i>, o których wiadomo, że są związane z wrażliwością na EGFR-TKI (Ex19del, L858R), samodzielnie lub w połączeniu z innymi mutacjami <i>EGFR</i>, w tym T790M, potwierdzone w laboratorium centralnym; - całkowita resekcja chirurgiczna pierwotnej zmiany nowotworowej, z wszystkimi marginesami chirurgicznymi resekcji negatywnymi dla obecności tkanki nowotworowej; resekcja może być wykonana tradycyjnie, lub z wykorzystaniem technik <i>Video Associated Thoracic Surgery</i>; - całkowite wyzdrowienie po operacji i standardowej terapii pooperacyjnej (jeśli dotyczy) w momencie randomizacji, przy czym leczenia nie można rozpocząć w ciągu pierwszych 4 tygodni po zabiegu, a równocześnie między zabiegiem chirurgicznym a randomizacją nie mogło upłynąć więcej niż: <ul style="list-style-type: none"> • 10 tygodni w przypadku chorych, którzy nie otrzymali chemioterapii adjuwantowej lub • 26 tygodni w przypadku pacjentów, którzy otrzymali chemioterapię adjuwantową (uzupełniającą); - w przypadku pacjentów, którzy otrzymali pooperacyjną chemioterapię uzupełniającą opartą na platynie, musiało upłynąć minimum 2 tygodnie (ale równocześnie nie więcej niż 10 tygodni) od ostatniego podania chemioterapii do dnia randomizacji.
Randomizacja	Przeprowadzono randomizację komputerową, przydzielając pacjentów do grup w stosunku 1:1, z wykorzystaniem <i>Interactive Voice Response System (IVRS)</i> / <i>Interactive Web Response System (IWRS)</i> . Podczas randomizacji uczestnicy byli także stratyfikowani według stadium (IB vs. II vs. IIIA), typu mutacji (Ex19Del vs. L858R z innymi mutacjami <i>EGFR</i> lub bez) i pochodzenia etnicznego (azjatycka vs. nie-azjatycka)
Populacja	<p>Pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania IB-III A (wg 7. edycji klasyfikacji AJCC) z potwierdzoną centralnie mutacją delecji w egzonie 19 (Ex19Del) lub substytucji w egzonie 21 (L858R) występującymi samodzielnie lub wraz z innymi mutacjami towarzyszącymi w obrębie genu <i>EGFR</i>, u których przeprowadzono całkowitą resekcję guza, z lub bez pooperacyjnej chemioterapii adjuwantowej*; N=682.</p> <p><i>*chemioterapia adjuwantowa, jeżeli jest podawana, powinna składać się z dubletu opartego na platynie, podawanego przez maksymalnie 4 cykle</i></p>
Grupa badana	Ozymertynib, 80 mg/dobę, N=339
Grupa kontrolna	Placebo, N=343.
Okres leczenia i obserwacji	<u>Okres obserwacji:</u>

Opis metodyki badania	
	<p>A. ocena bezpieczeństwa: wyjściowo, po 2, 4 i 12 tygodniach, a następnie co 12 tygodni aż do zakończenia lub przerwania leczenia;</p> <p>B. ocena nawrotu choroby:</p> <p>Przed nawrotem choroby: po 12 i 24 tygodniach, następnie co 24 tygodnie do momentu upływu 5 lat, a następnie corocznie;</p> <p>Po nawrocie choroby (ocena pod kątem przeżycia całkowitego): co 24 tygodnie do momentu upływu 5 lat, a następnie corocznie;</p> <p>Wszyscy badani pacjenci musieli odbyć wizytę kontrolną po zakończeniu leczenia (wizyta w 28. dniu).</p> <p style="text-align: center;"><u>Okres leczenia:</u></p> <p>Leczenie ozymertynibem lub placebo rozpoczęto bezpośrednio (do 2 dni po randomizacji) po randomizacji. Pacjenci kontynuowali randomizowane leczenie aż do nawrotu choroby, momentu spełnienia kryterium przerwania leczenia lub zakończenia leczenia.</p> <p style="text-align: center;">Maksymalny czas trwania terapii wynosił 3 lata.</p>
Dawka	Ozymertynib – 80 mg/ raz na dobę. Dawkowanie zgodne z zalecanym w ChPL Tagrisso® [18].
Utrata pacjentów z badania/przerwanie udziału w badaniu	<p>Leczenie w ramach badania przerwało:</p> <ul style="list-style-type: none"> - w grupie badanej (ozymertynib) n=92 pacjentów, w tym: <ul style="list-style-type: none"> - n=36 z powodu zdarzeń niepożądanych; <ul style="list-style-type: none"> - n=30 decyzją pacjenta; - n=24 z powodu nawrotu choroby; - n=2 z innych powodów, które nie zostały podane w badaniu; - w grupie kontrolnej (placebo) n=174 chorych, w tym: <ul style="list-style-type: none"> - n=10 z powodu zdarzeń niepożądanych; <ul style="list-style-type: none"> - n=9 decyzją pacjenta; - n=146 z powodu nawrotu choroby; - n=3 z innych powodów, które nie zostały podane w badaniu.
Sponsor	AstraZeneca
Oceniane punkty końcowe	Definicja/ opis
Przeżycie wolne od choroby (ang. <i>disease free survival</i>, DFS) w populacji pacjentów stadium zaawansowania raka płuca II-IIIa – pierwszorzędowy punkt końcowy	Czas od randomizacji do nawrotu choroby (określony za pomocą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego lub patologii zaobserwowanej w biopsji lub połączenia wymienionych metod) lub zgonu z dowolnej przyczyny.
DFS w populacji ogólnej oraz wskaźnik DFS	Przeżycie wolne od choroby oceniane w populacji ogólnej badania (stadium zaawansowania IB-IIIa) oraz wskaźnik DFS oceniany po okresie 2, 3 i 5 lat.
Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS) i wskaźnik OS po 5 latach	Czas od randomizacji do daty zgonu (z dowolnego powodu) lub do dnia, w którym po raz ostatni wiadomo było, że pacjent żyje.
Zmiany w zakresie jakości życia związanej ze zdrowiem	Jakość życia związana ze zdrowiem oceniana była z zastosowaniem kwestionariusza SF-36 (ang. <i>Short Form Health Survey</i>)
Analizy farmakokinetyczne	Dane farmakokinetyczne zbierano osobno od pozostałych wyników badania.
Profil bezpieczeństwa	<p>Ocena profilu bezpieczeństwa obejmowała:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zdarzenia niepożądane (ocenione według CTCAE v4); - analizy badań biochemicznych, klinicznych, hematologicznych i badań moczu; <ul style="list-style-type: none"> - ocenę czynności życiowych; <ul style="list-style-type: none"> - badanie fizykalne; - pomiar masy ciała; - badanie EKG oraz frakcji wyrzutowej lewej komory; - stan sprawności wg WHO; - ocenę okulistyczną.

Opis metodyki badania	
Analiza eksploracyjna	<p style="text-align: center;"><u>Analiza eksploracyjna w grupie pacjentów po nawrocie choroby obejmowała:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - czas do następnego zabiegu(ów); - rodzaj nawrotu (lokalny/regionalny lub odległy); - miejsce (miejsca) nawrotu; - rodzaj następnego zabiegu(ów) (w tym procedury chirurgiczne, radioterapia i terapia przeciwnowotworowa); - PFS określony przez badacza; - analiza retrospektywna wyników pacjentów w zależności od statusu mutacji T790M: DFS i OS; - analizy markerów genetycznych.
Metodyka oceny punktów końcowych	
<p>Do zestawień demograficznych i analizy skuteczności klinicznej wykorzystano pełen zestaw danych, który obejmował wszystkich pacjentów poddanych randomizacji (analiza odpowiada ITT).</p> <p>Dane dotyczące bezpieczeństwa podsumowano dla pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę ozymertynibu lub placebo (analiza odpowiada mITT).</p> <p>Przeżycie wolne od choroby analizowano za pomocą testu log-rank stratyfikowanego według stadium choroby, statusu mutacji i pochodzenia etnicznego.</p> <p>W przypadku zaplanowanej analizy głównej ustalono, że około 247 nawrotów choroby lub zgonów u 490 pacjentów z chorobą w stadium II do IIIA (50%) zapewni 80% mocy do wykrycia współczynnika ryzyka 0,70 przy dwustronnym poziomie alfa 5 %. Aby kontrolować błąd typu I na dwustronnym poziomie 5%, zastosowano z góry określoną hierarchiczną procedurę testową; gdy wykazano istotność przeżycia wolnego od choroby wśród pacjentów w stadium choroby od II do IIIA, wówczas przeżycie wolne od choroby było badane dla całej populacji (pacjenci w stadium choroby IB do IIIA). Gdy ten wynik był znaczący, testowano całkowite przeżycie. Badanie nie było zaplanowane jako cechujące się mocą wystarczającą do pełnej analizy całkowitego przeżycia.</p> <p>Po zaplanowanym na 2019 r. spotkaniu, kiedy co najmniej 83 przypadki nawrotu choroby lub zgonu wystąpiły u pacjentów z chorobą w stadium II do IIIA, niezależny komitet monitorujący zażądał oceny danych dotyczących skuteczności na następnym zaplanowanym spotkaniu dedykowanym ocenie bezpieczeństwa(kwiecień 2020). Na podstawie przeglądu tych danych komisja zaleciła wcześniejsze odświeżenie badania, aby dokonać analizy pierwotnej. Biorąc pod uwagę te nieplanowane analizy skuteczności, przydział alfa musiał zostać zmieniony, aby kontrolować ogólny błąd typu I. Analizy przeżycia wolnego od choroby wśród pacjentów w stadium II do IIIA choroby przeprowadzono zatem, gdy zaobserwowano 85 zdarzeń i 156 zdarzeń.</p> <p>Planowaną datą odcięcia danych dla pierwotnej analizy opartej na zdarzeniach był luty 2022. Datą odcięcia danych dla wspomnianej nieplanowanej analizy pośredniej był 17 stycznia 2020.</p>	

WHO: Światowa Organizacja Zdrowia; *EGFR*: receptor naskórkowego czynnika wzrostu; PFS: czas wolny od progresji choroby; ILD: śródmiąższowa choroba płuc; CT: tomografia komputerowa; MRI: rezonans magnetyczny; (m)ITT: (zmodyfikowana) populacja zgodna z intencją leczenia;

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu ADAURA [1]-[14] było przeżycie wolne od choroby (DFS) definiowane jako czas od randomizacji do nawrotu choroby (określony za pomocą tomografii komputerowej, rezonansu magnetycznego, patologii zaobserwowanej w biopsji lub połączenia wymienionych metod) lub zgonu bez względu na przyczynę, oceniane wśród pacjentów z rakiem płuca w stadium II do IIIA. **Drugorzędowymi punktami końcowymi** w badaniu były: przeżycie wolne od choroby w ogólnej populacji pacjentów w stadium choroby od IB do IIIA, wskaźnik DFS po 2, 3 i 5 latach, przeżycie całkowite, profil bezpieczeństwa, ocena jakości życia związanej ze zdrowiem oraz analizy farmakokinetyczne.

Do zestawień demograficznych i analiz skuteczności klinicznej wykorzystano pełen zestaw danych, który obejmował wszystkich pacjentów poddanych randomizacji. Dane dotyczące bezpieczeństwa podsumowano dla pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę ozymertynibu lub placebo.

5. Analiza efektywności klinicznej produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania IB-III A, z obecnością mutacji w genie *EGFR*

5.1. Analiza skuteczności klinicznej produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania Ib-III, z obecnością mutacji w genie *EGFR*



Przeżycie wolne od choroby analizowano za pomocą testu log-rank stratyfikowanego według stadium zaawansowania choroby, statusu mutacji i pochodzenia etnicznego.

5.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO TAGRISSE® (OZYMERTYNIB) W LECZENIU UZUPEŁNIAJĄCYM PO RADYKALNEJ RESEKCJI GUZA U DOROSŁYCH PACJENTÓW Z NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA W STADIUM ZAAWANSOWANIA IB-III, Z OBECNOŚCIĄ MUTACJI W GENIE *EGFR*

Leczenie zgodne z losowym przydziałem otrzymało ostatecznie 337/339 pacjentów w grupie badanej i 343/343 chorych w grupie kontrolnej [1].

Ogółem 40 (12%) pacjentów w grupie ozymertynibu i 33 (10%) w grupie placebo ukończyło trzy lata leczenia [1].

5.1.1. PRZEŻYCIE WOLNE OD CHOROBY (ang. *DISEASE FREE SURVIVAL*, DFS)

Subpopulacja pacjentów z rakiem płuca w stadium II - IIIA

Bezprecedensowa skuteczność obserwowana w badaniu ADAURA doprowadziła do zalecenia ze strony niezależnego komitetu monitorującego odśledzenia badania 2 lata wcześniej niż to pierwotnie planowano. W związku z powyższym, w momencie odcięcia danych dla analizy pierwotnej osiągnięto 30% dojrzałość DFS w populacji w stadium II-III A (156 zdarzeń, z czego tylko 26 w grupie ozymertynibu). Mediana czasu obserwacji dla przeżycia wolnego od choroby wyniosła 22,1 miesiąca w grupie ozymertynibu i 14,9 miesiąca w grupie placebo [1].

Nawet przy tym poziomie dojrzałości danych **ozymertynib** już **wykazał** względem placebo **istotną statystycznie i klinicznie poprawę w zakresie przeżycia wolnego od nawrotu choroby u pacjentów z NDRP w stadium zaawansowania II-III A.**

Tabela 4. Skuteczność kliniczna ozymertynibu względem placebo; czas przeżycia wolny od choroby (ocena badacza) – subpopulacja pacjentów z rakiem w stadium II – IIIA.

Punkt końcowy	Grupa badana Ozymertynib N=233	Grupa kontrolna Placebo N=237	HR [99,06% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]#
Czas przeżycia wolny od nawrotu choroby, mediana [95%CI] [miesiące]	NR [38,8; NC]	19,6 [16,6; 24,5]	0,17 [99,06%CI: 0,11; 0,26]	<0,001	3 [2; 3]

*wartości podane w publikacji referencyjnej [1], [8], [9]; #parametr obliczony przez autorów Analizy w oparciu o liczbę zdarzeń (nawrót choroby lub śmierć) w 24 miesiącu badania podanych w referencji [1] (n=26 dla grupy ozymertynibu i n=130 dla grupy placebo); CI: przedział ufności; HR: hazard względny; NR: nieosiągnięte, NC: niemożliwe do obliczenia;

Tabela 5. Skuteczność kliniczna ozymertynibu względem placebo; odsetek pacjentów z przeżyciem wolnym od choroby po 12, 24 i 36 miesiącach (ocena badacza) – subpopulacja pacjentów z rakiem w stadium II – IIIA [18].

Punkt końcowy	Grupa badana Ozymertynib N=233	Grupa kontrolna Placebo N=237	RR [95%CI]§	p§	NNT§
Przeżycie wolne od choroby po 12 miesiącach, % [95%CI]	97 [94; 99]	61 [54; 67]	0,08 [0,04; 0,16]	<0,05	3 [3; 4]
Przeżycie wolne od choroby po 24 miesiącach, % [95%CI]	90 [84; 93]	44 [37; 51]	0,18 [0,12; 0,26]	<0,05	3 [2; 3]
Przeżycie wolne od choroby po 36 miesiącach, % [95%CI]	78 [65; 87]	28 [19; 38]	0,68 [0,21; 2; 21]	>0,05	-

CI: przedział ufności; §Parametry obliczone przez autorów Analizy odnoszące się do ryzyka wystąpienia zdarzeń związanych z nawrotem choroby (nawrotu choroby lub zgonu) wyliczone na podstawie podanych w referencji [18] wskaźników przeżycia wolnego od choroby w poszczególnych punktach czasowych.

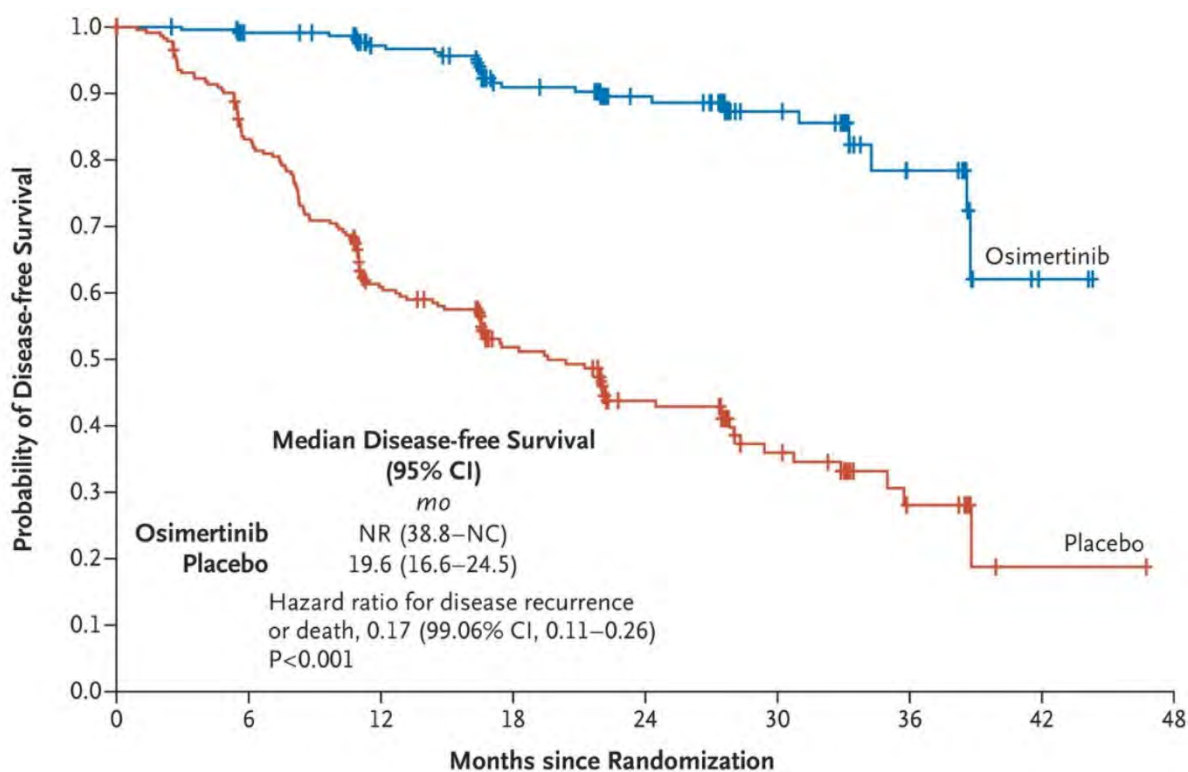
Nawrót choroby lub zgon odnotowano u 26 chorych w grupie ozymertynibu i 130 pacjentów w grupie placebo. Poziomy dojrzałości danych wynosiły 11% dla grupy badanej i 55% dla kontrolnej [1], [8], [9].

Przeprowadzona analiza wykazała:

- **istotną statystycznie (p<0,05) redukcję** ryzyka nawrotu choroby lub zgonu na poziomie 83% (mediana w grupie badanej nie została osiągnięta, a w grupie placebo wynosiła 19,6 miesięcy; HR=0,17; 99,06% CI: 0,11; 0,26; p<0,001); parametr NNT wyniósł 3 (95%CI: 2; 3);
- różnice w zakresie wskaźnika liczby pacjentów wolnych choroby: w ramieniu ozymertynibu wynosił on 97% po 12 miesiącach, 90% po 24 miesiącach i 78% po 36 miesiącach w porównaniu z odpowiednio 61%, 44% i 28% pacjentów w grupie placebo; różnice te były statystycznie istotne po 12 (NNT: 3 [95%CI: 3; 4]) i 24 miesiącach (NNT: 3 [95%CI: 2; 3]).

Brak uzyskania istotności statystycznej dla różnicy w zakresie wskaźnika liczby pacjentów wolnych choroby w 36 miesiącu terapii wynikał z małej liczebności porównywanych grup (N=18 vs 9), ale liczbowo odsetki DFS wskazywały na przewagę ozymertynibu.

Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od choroby w subpopulacji pacjentów w stadium II-IIIa przedstawione zostały na wykresie poniżej. Wskazują one na wczesną separację między grupami ozymertynibu i placebo [1].



Wykres 1. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od choroby w subpopulacji pacjentów z rakiem w stadium II-IIIa. NR: nie osiągnięto; NC: niemożliwe do obliczenia; CI: przedział ufności [1].

Przeżycie wolne od choroby (ocena badacza) – populacja ogólna

W ogólnej populacji (682 pacjentów) 196 pacjentów (37 z 339 pacjentów [11%] w grupie ozymertynibu i 159 z 343 pacjentów [46%] w grupie placebo) doświadczyło nawrotu choroby lub zmarło (29% dojrzałość danych) [1]. W ogólnej populacji włączonej do badania mediana czasu obserwacji pod kątem przeżycia wolnego od choroby wniosła 22,1 miesiąca u pacjentów otrzymujących ozymertynib i 16,6 miesiąca u pacjentów z grupy placebo [18].

Tabela 6. Skuteczność kliniczna ozymertynibu względem placebo; czas przeżycia wolny od choroby (ocena badacza) – populacja ogólna.

Punkt końcowy	Grupa badana Ozymertynib N=339	Grupa kontrolna Placebo N=343	HR [99,12% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]
Czas przeżycia wolny od nawrotu choroby, mediana [95%CI] [miesiące]	NR [NC; NC]	27,5 [22,0; 35,0]	0,20 [0,14; 0,30]	<0,001	3 [3;4]

*wartości podane w publikacji referencyjnej [1], [8], [9]; #parametr obliczony przez autorów Analizy w oparciu o liczbę zdarzeń (nawrót choroby lub śmierć) w 24 miesiącu badania podanych w referencji [1] (n=37 dla grupy ozymertynibu i n=159 dla grupy placebo); CI: przedział ufności; HR: hazard względny; NR: nieosiągnięte, NC: niemożliwe do obliczenia;

Tabela 7. Skuteczność kliniczna ozymertynibu względem placebo; odsetek pacjentów z przeżyciem wolnym od choroby po 12, 24 i 36 miesiącach (ocena badacza) – populacja ogólna [18].

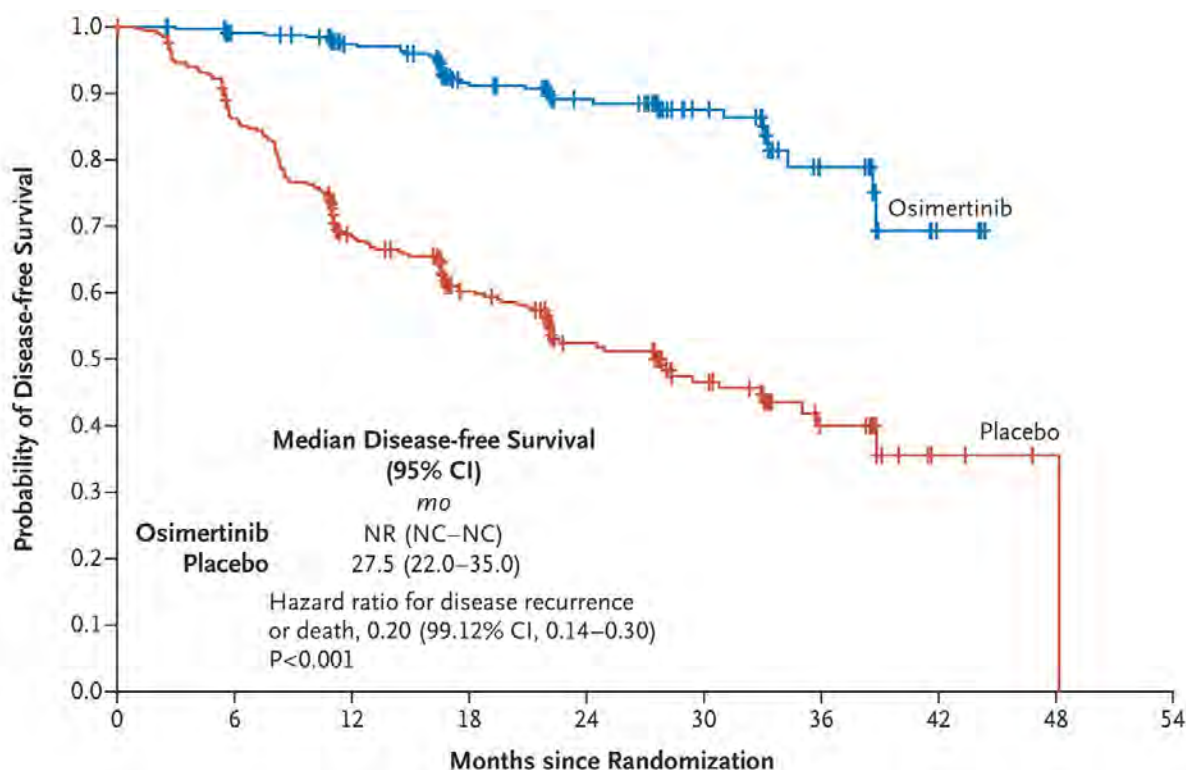
Punkt końcowy	Grupa badana Ozymertynib N=339	Grupa kontrolna Placebo N=343	RR [95% CI] §	p§	NNT§
Przeżycie wolne od choroby po 12 miesiącach, % [95%CI]	97 [95; 99] N=339	69 [63; 73] N=343	0,1 [0,04; 0,18]	<0,05	4 [4; 5]
Przeżycie wolne od choroby po 24 miesiącach, % [95%CI]	89 [85; 92] N=339	52 [46; 58] N=343	0,23 [0,16; 0,31]	<0,05	3 [3; 4]
Przeżycie wolne od choroby po 36 miesiącach, % [95%CI]	79 [69; 86] N=27	40 [32; 48] N=20	0,37 [0,17; 0,78]	<0,05	3 [2; 11]

CI: przedział ufności; §Parametry obliczone przez autorów Analizy odnoszące się do ryzyka wystąpienia zdarzeń związanych z nawrotem choroby (nawrotu choroby lub zgonu) wyliczone na podstawie podanych w referencji [18] wskaźników przeżycia wolnego od choroby w poszczególnych punktach czasowych.

Przeprowadzona analiza wykazała:

- **istotną statystycznie ($p < 0,05$) redukcję** ryzyka nawrotu choroby lub zgonu na poziomie 80% (mediana w grupie badanej nie została osiągnięta, a w grupie placebo wynosiła 27,5 miesiąca; HR=0,20 [99,12%CI: 0,14; 0,30]; $p < 0,001$); parametr NNT wyniósł 3 (95%CI:3; 4);
- różnice w zakresie wskaźnika liczby pacjentów wolnych od choroby: w ramieniu ozymertynibu wynosił on 97% po 12 miesiącach, 89% po 24 miesiącach i 79% po 36 miesiącach w porównaniu z odpowiednio 69%, 52% i 40% pacjentów w grupie placebo; różnice te były istotne statystycznie ($p < 0,05$) we wszystkich punktach czasowych (NNT [95%CI]: 4 [4; 5] dla 12 miesięcy, 3 [3; 4] dla 24 miesięcy i 3 [2; 11] dla 36 miesięcy).

Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od choroby w populacji pacjentów z rakiem w stadium IB-IIIa przedstawione zostały na wykresie poniżej. Wykazały one wczesną separację między grupami ozymertynibu i placebo [1].



Wykres 2. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od choroby w populacji pacjentów z rakiem w stadium IB-IIIa. NR: nie osiągnięto; NC: niemożliwe do obliczenia; CI: przedział ufności [1].

5.1.2 PRZEŻYCIE WOLNE OD CHOROBY – ANALIZA W PODGRUPACH

W ramach badania ADAURA dla głównego punktu końcowego (DFS) przeprowadzono analizę w podgrupach wyodrębnionych w zależności od stadium zaawansowania choroby, uprzedniego stosowania chemioterapii adjuwantowej oraz innych cech pacjentów.

Tabela 8. Skuteczność kliniczna ozymertynibu względem placebo; przeżycie wolne od choroby (ocena badacza) – analiza w podgrupach [1].

Podgrupa		Liczba pacjentów	HR [95% CI] dla ryzyka nawrotu choroby lub zgonu*	Wartość p*
Łącznie	Stratyfikowany test log-rank	682	0,20 [0,15;0,27]	<0,05
	Nieskorygowane współczynniki ryzyka Coxa		0,19 [0,13; 0,27]	<0,05
Płeć	Męska	204	0,19 [0,10; 0,33]	<0,05
	Żeńska	478	0,18 [0,11; 0,28]	<0,05
Wiek	<65 lat	380	0,16 [0,09; 0,26]	<0,05
	≥65 lat	302	0,22 [0,13; 0,36]	<0,05
Historia palenia nikotyny	Tak	194	0,10 [0,04; 0,22]	<0,05
	Nie	488	0,23 [0,15; 0,34]	<0,05
Pochodzenie	Azjatyckie	434	0,21 [0,13; 0,31]	<0,05

Produkt leczniczy Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z obecnością mutacji w genie *EGFR*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Podgrupa		Liczba pacjentów	HR [95% CI] dla ryzyka nawrotu choroby lub zgonu*	Wartość p*
etniczne	Nieazjatyckie	248	0,15 [0,07; 0,28]	<0,05
Stadium	IB	212	0,39 [0,18; 0,76]	<0,05
	II	236	0,17 [0,08; 0,31]	<0,05
	IIIA	234	0,12 [0,07; 0,20]	<0,05
Mutacja <i>EGFR</i>	Ex19del	378	0,12 [0,07; 0,20]	<0,05
	L858R	304	0,31 [0,18; 0,49]	<0,05
Chemioterapia adjuwantowa	Tak	410	0,16 [0,10; 0,26]	<0,05
	Nie	272	0,23 [0,13; 0,40]	<0,05

*wartości podane w publikacji referencyjnej; *EGFR*: gen receptora naskórkowego czynnika wzrostu; CI: przedział ufności; HR: hazard względny;

Statystycznie istotną ($p < 0,05$) przewagę na korzyść ozymertynibu względem placebo, w odniesieniu do przeżycia wolnego od choroby obserwowano **konsekwentnie we wszystkich predefiniowanych podgrupach**, niezależnie od płci, wieku, statusu palenia tytoniu, pochodzenia etnicznego, stadium choroby, typu mutacji *EGFR* oraz uprzedniego zastosowania chemioterapii adjuwantowej.

Na uwagę zasługują wyniki w grupie chorych ze stadium IB. Pomimo stosunkowo dobrego rokowania w tej grupie chorych, wykazano istotną statystycznie i klinicznie redukcję ryzyka nawrotu choroby – HR=0,39 (95% CI 0,18; 0,76), co wskazuje na wysoką skuteczność ozymertynibu u tych pacjentów.

W poniższej tabeli zaprezentowano wskaźniki przeżycia wolnego od choroby pacjentów w subpopulacjach stratyfikowanych ze względu na stadium choroby, jak również stosowanie chemioterapii adjuwantowej lub jego brak.

Tabela 9. Skuteczność kliniczna ozymertynibu względem placebo; wskaźnik przeżycia wolnego od choroby (ocena badacza) po 24 miesiącach; wskaźniki przeżycia wolnego od choroby, % [95% CI] [1].

Subpopulacja pacjentów	Grupa badana Ozymertynib	Grupa kontrolna Placebo
Stadium IB	88 [78; 94]	71 [60; 80]
Stadium II	91 [82; 95]	56 [45; 65]
Stadium IIIA	88 [79; 94]	32 [23; 41]
Chemioterapia adjuwantowa	89 [83; 93]	49 [41; 56]
Brak chemioterapii adjuwantowej	89 [81; 94]	58 [49; 67]

CI: przedział ufności;

Jak wskazano już powyżej jedną z predefiniowanych podgrup było uprzednie (przed włączeniem do badania ADAURA) zastosowanie bądź też nie chemioterapii uzupełniającej (adjuwantowej). W obrębie

tych subpopulacji przeprowadzono dalsze pogłębione analizy i uwzględniono w nich poszczególne stadia choroby [4].

60% (410/682) wszystkich randomizowanych w ramach badania ADAURA pacjentów otrzymywało chemioterapię adjuwantową przez 4,0 cykle (Q1:4,0; Q3:4,0), przy czym odsetki chorych przyjmujących leczenie chemioterapeutyczne były równoważne pomiędzy ramionami badania.

Ogółem 409 pacjentów otrzymywało chemioterapię opartą na platynie, przy czym w większości przypadków byli to chorzy z rakiem w stadium II–IIIa (II: 71% [165/231]; IIIa: 80% [187/235]), a w mniejszej części w stadium IB (26% [57/216]) [4].

Wyniki wspomnianych powyżej analiz zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 10. Skuteczność kliniczna ozymertynibu względem placebo; przeżycie wolne od choroby (analiza w podgrupie stosującej uprzednio chemioterapię uzupełniającą bądź nie) [4].

Subpopulacja pacjentów	Grupa badana Ozymertynib	Grupa kontrolna Placebo	HR [95% CI]*	RR 95%CI [^]	Wartość p [^]	NNT [95%CI] [^]
Chemioterapia adjuwantowa						
Stadium IB						
Zdarzenia związane z nawrotem choroby ^s , n(%)	4 (14) N=28	11 (37) N=30	NC [NC;NC]	0,39 [0,14; 1,01]	>0,05	-
Stadium II						
Zdarzenia związane z nawrotem choroby ^s , n(%)	6 (7) N=81	36 (42) N=85	0,15 [0,06; 0,32]	0,17 [0,08; 0,38]	<0,05	3 [3; 5]
Stadium IIIa						
Zdarzenia związane z nawrotem choroby ^s , n(%)	12 (13) N=94	56 (61) N=92	0,13 [0,06; 0,23]	0,21 [0,12; 0,36]	<0,05	3 [2; 3]
Stadium IB-IIIa						
Zdarzenia związane z nawrotem choroby ^s , n(%)	22 (11) N=203	103 (50) N=207	0,16 [0,10; 0,26]	0,22 [0,14; 0,33]	<0,05	3 [3; 4]
Brak chemioterapii adjuwantowej						
Stadium IB						
Zdarzenia związane z nawrotem choroby ^s , n(%)	7 (9) N=78	18 (24) N=76	0,38 [0,15; 0,88]	0,38 [0,17; 0,83]	<0,05	7 [4; 32]
Stadium II						
Zdarzenia związane z nawrotem choroby ^s , n(%)	5 (14) N=37	16 (48) N=33	0,20 [0,07; 0,52]	0,28 [0,12; 0,64]	<0,05	3 [2; 8]
Stadium IIIa						
Zdarzenia związane z nawrotem choroby ^s , n(%)	3 (14) N=21	22 (81) N=27	0,10 [0,02; 0,29]	0,18 [0,06; 0,44]	<0,05	2 [2; 3]
Stadium IB-IIIa						

Produkt leczniczy Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z obecnością mutacji w genie *EGFR*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Subpopulacja pacjentów	Grupa badana Ozymertynib	Grupa kontrolna Placebo	HR [95% CI]*	RR 95%CI]^	Wartość p^	NNT [95%CI]^
Zdarzenia związane z nawrotem choroby^s, n(%)	15 (11) N=136	56 (41) N=136	0,23 [0,13; 0,40]	0,27 [0,16; 0,44]	<0,05	4 [3; 5]

CI: przedział ufności; HR: hazard względny; RR: współczynnik ryzyka; NC: niemożliwe do obliczenia; *wartości podane w publikacji referencyjnej; ^wartości obliczone przez autorów Analizy; ^sW publikacji źródłowej zdarzenia opisane w dosłownym tłumaczeniu jako „Zdarzenia związane z przeżyciem wolnym od choroby” („*DFS events, patients*”), które (bazując na głównej publikacji opisującej badanie ADAURA) były jednak równoznaczne ze zdarzeniami wiążącymi się z nawrotem nowotworu.

Statystycznie istotną ($p < 0,05$) przewagę na korzyść ozymertynibu, w porównaniu do placebo, w odniesieniu do przeżycia wolnego od choroby obserwowano:

- **w subpopulacji chorych, u których zastosowano chemioterapię adjuwantową wśród pacjentów z chorobą w stadium:**
 - **II;**
 - **IIIA;**
 - **IB-IIIA;**
- **w subpopulacji chorych, u których nie stosowano chemioterapii adjuwantowej wśród pacjentów z chorobą w stadium:**
 - **IB;**
 - **II;**
 - **IIIA;**
 - **IB-IIIA.**

Istotności statystycznej nie wykazano jedynie w najmniej licznej z grup, tj. stadium IB w grupie chorych bez wcześniejszej chemioterapii. Zastosowanie chemioterapii w tej grupie nie stanowi standardu leczenia, stąd tak niski udział tej grupy chorych, który uniemożliwił równocześnie analizy statystycznej. W oparciu o powyższe wyniki należy przyjąć, że korzyść ze stosowania ozymertynibu w porównaniu z placebo u pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej chemioterapię była podobna do tej co u grupy pacjentów, którzy jej nie otrzymali, niezależnie od stadium choroby.

Biorąc pod uwagę parametr NNT wykazano, że stosowanie ozymertynibu zamiast placebo spowoduje, że:

- w subpopulacji chorych, u których zastosowano chemioterapię adjuwantową, niezależnie od stadium zaawansowania choroby, 1 pacjent na 3 nie dozna nawrotu choroby lub zgonu;
- w subpopulacji chorych, u których nie zastosowano chemioterapii adjuwantowej, 1 pacjent:
 - na 7 chorych w stadium IB;
 - na 3 chorych w stadium II;
 - na 2 chorych w stadium IIIA;

nie dozna nawrotu choroby lub zgonu.

5.1.3. RODZAJ NAWROTÓW CHOROBY

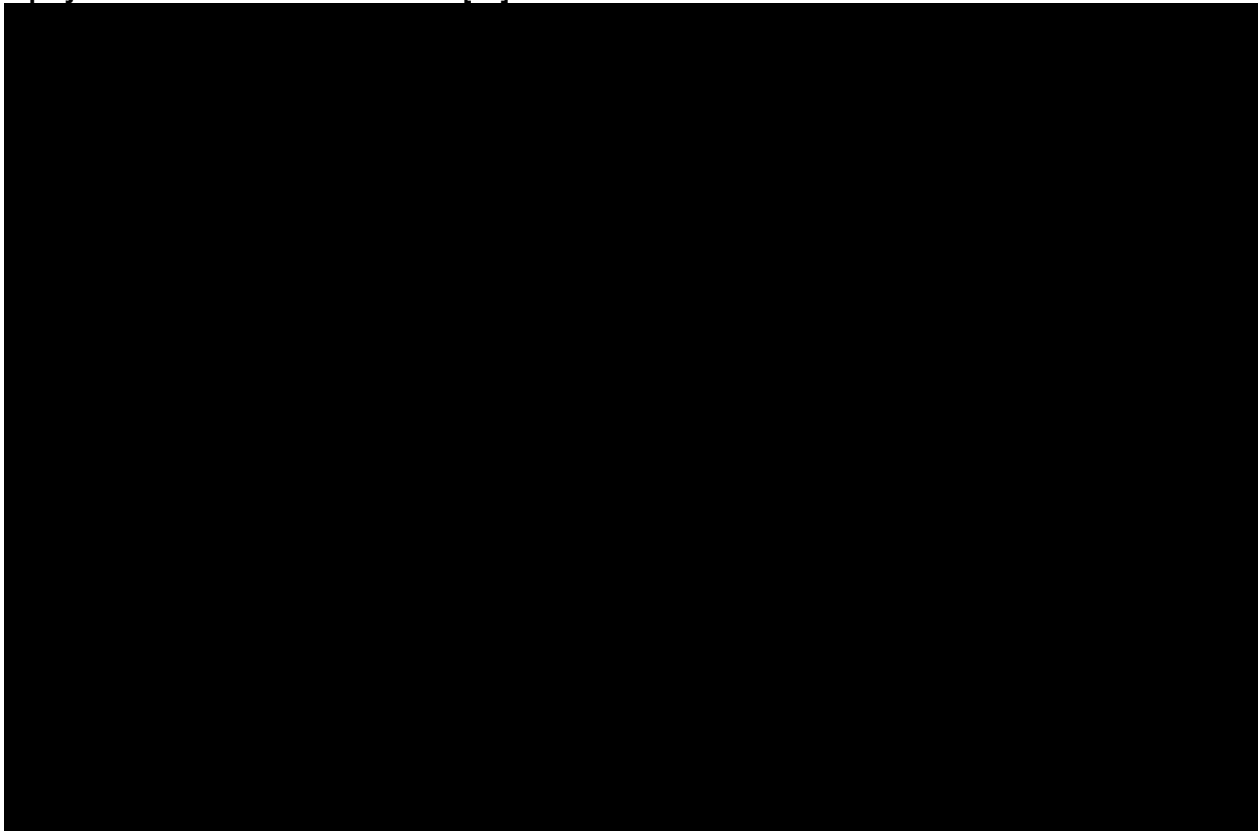
Istnieje kilka rodzajów nawrotu i wznowy choroby nowotworowej:

- wznowa lokalna (miejscowa) raka – choroba nawraca w miejscu pierwotnego wystąpienia;
- nawrót regionalny nowotworu – podobny do wznowy miejscowej – nowotwór wnika w tkankę lub węzły chłonne w pobliżu pierwotnego miejsca wystąpienia nowotworu;
- wznowa odległa raka – choroba pojawia się w różnych miejscach całego organizmu. Komórki nowotworowe posiadają zdolność do przemieszczania się do innych części organizmu w postaci przerzutów odległych.

Analizę skuteczności w zakresie nawrotu choroby przeprowadzono z wyszczególnieniem powyższych rodzajów wznowy.

Subpopulacja pacjentów z rakiem płuca w stadium II-III A

Tabela 11. Skuteczność kliniczna ozymertynibu względem placebo; nawrót choroby lub zgon – subpopulacja pacjentów z rakiem w stadium II – III A [12].



Przeprowadzona analiza wykazała, iż zastosowanie ozymertynibu względem placebo, w populacji pacjentów z rakiem płuca w stadium II-III, po radykalnej resekcji guza, z mutacją w genie *EGFR*, z chemioterapią uzupełniającą (schemat terapeutyczny oparty na platynie) lub bez jej zastosowania **wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) niższym ryzykiem nawrotu choroby, niezależnie od rozpatrywanego rodzaju nawrotu, tj.:**

- **nawrotu choroby lub zgonu;**
- **nawrotu choroby niezależnie od lokalizacji;**
- **nawrotu lokalnego/regionalnego;**
- **nawrotu odległego;**
- **nawrotu lokalnego/regionalnego i odległego;**
- **nawrotu w obrębie ośrodkowego układu nerwowego;**
- **nawrotu w obrębie ośrodkowego układu nerwowego lub zgonu.**

Istotności statystycznej **nie** wykazano jedynie w zakresie zgonu (w przypadku nawrotu choroby), jako że dane te są wciąż niedojrzałe, jednak należy mieć na uwadze, że kierunek zmian przemawia na korzyść ozymertynibu.

Biorąc pod uwagę parametr NNT wykazano, że stosowanie ozymertynibu zamiast placebo spowoduje, że 1 pacjent na:

- 3 nie doświadczy nawrotu choroby lub zgonu;
- 3 nie doświadczy nawrotu choroby niezależnie od lokalizacji;
- 8 nie doświadczy nawrotu lokalnego/regionalnego;
- 5 nie doświadczy nawrotu odległego;
- 19 nie doświadczy nawrotu lokalnego/regionalnego i odległego;
- 9 nie doświadczy nawrotu w obrębie ośrodkowego układu nerwowego;

- 10 nie doświadczy nawrotu w obrębie ośrodkowego układu nerwowego lub zgonu.

Populacja ogólna

Tabela 12. Skuteczność kliniczna ozymertynibu względem placebo; wznowa choroby [1].

Rodzaj nawrotu	Referencja	Grupa badana Ozymertynib, N=339	Grupa kontrolna Placebo, N=343	RR [95% CI]^	Wartość p^	NNT [95%CI]	
Nawrót choroby lub zgon*, n(%)	Ogółem	[1], [5]	37 (11)	159 (46)	0,24 [0,17; 0,32]	<0,05	3 [3;4]
	Nawrót	[1], [5]	37 (11)	157 (46)	0,24 [0,17; 0,33]	<0,05	3 [3;4]
	Nawrót lokalny/regionalny	[1]	23 (7)	61 (18)	0,38 [0,24; 0,6]	<0,05	10 [7; 17]
	Nawrót odległy	[1]	10 (3)	78 (23)	0,13 [0,07; 0,24]	<0,05	6 [5; 7]
	Nawrót lokalny/regionalny i odległy	[1]	4 (1)	18 (5)	0,22 [0,08; 0,63]	<0,05	25 [15; 65]
	Zgon[†], n(%)	[1], [5]-[7]	0	2 (1)	0,137 [0,009; 2,187]	>0,05	-
Nawrót choroby w obrębie OUN lub zgon*, n(%)	Ogółem	[1], [5]-[7]	6 (2)	39 (11)	0,16 [0,07; 0,35]	<0,05	11 [8; 17]
	Nawrót	[1], [5]-[7]	4 (1)	33 (10)	0,12 [0,05; 0,33]	<0,05	12 [9; 19]
	Zgon[§]	[1], [5]-[7]	2 (1)	6 (2)	0,34 [0,08; 1,45]	>0,05	-

^wartości obliczone przez autorów Analizy; *Zdarzenia dotyczące przeżycia wolnego od choroby, które nie wystąpiły w ciągu dwóch zaplanowanych wizyt (plus okienko wizyt) ostatniej dostępnej kontroli (lub randomizacji) podlegającej ocenie, zostały ocenzone, a zatem wykluczone z liczby zdarzeń. †Zgon w przypadku braku nawrotu choroby (w dowolnym obszarze) lub zgon występujący w ciągu dwóch wizyt od początku badania, gdy dla pacjenta nie są dostępne do oceny dane z kontroli lub dane wyjściowych. §Zgon w przypadku braku nawrotu choroby w OUN lub zgon występujący w ciągu dwóch wizyt od początku badania, gdy dla pacjenta nie są dostępne do oceny dane z kontroli lub dane wyjściowych; OUN: ośrodkowy układ nerwowy; CI: przedział ufności; RR: współczynnik ryzyka.

W całej populacji nawrót wyłącznie lokalny/regionalny obserwowano u 23 z 339 pacjentów (7%) w grupie ozymertynibu i u 61 z 343 pacjentów (18%) w grupie placebo. Odpowiednio 14 z 339 pacjentów (4%) i 96 z 343 pacjentów (28%) doświadczyło nawrotu odległego (tylko odległy, albo występujący wspólnie z nawrotem lokalnym/regionalnym). W grupie placebo wystąpiły dwa zgony bez udokumentowanego wcześniej nawrotu choroby.

Nawrót choroby w obrębie ośrodkowego układu nerwowego lub zgon wystąpił u 45 pacjentów (6 z 339 pacjentów (2%) w grupie ozymertynibu i 39 z 343 pacjentów (11%) w grupie placebo). Natomiast odpowiednio 4 (1%) i 33 pacjentów (10%) doświadczyło nawrotu w obrębie OUN.

Przeprowadzona analiza wykazała, iż zastosowanie ozymertynibu względem placebo, w populacji pacjentów z rakiem płuca w stadium IB-III, po radykalnej resekcji guza, z mutacją w genie *EGFR*, z chemioterapią uzupełniającą (schemat terapeutyczny oparty na platynie) lub bez jej zastosowania **wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) niższym ryzykiem nawrotu choroby, niezależnie od rozpatrywanego rodzaju nawrotu, tj.:**

- **nawrotu choroby lub zgonu;**
- **nawrotu choroby niezależnie od lokalizacji;**
- **nawrotu lokalnego/regionalnego;**
- **nawrotu odległego;**
- **nawrotu lokalnego/regionalnego i odległego;**
- **nawrotu w obrębie ośrodkowego układu nerwowego;**
- **nawrotu w obrębie ośrodkowego układu nerwowego lub zgonu.**

Istotności statystycznej **nie** wykazano jedynie w zakresie zgonu (w przypadku nawrotu choroby), jako że dane te są wciąż niedojrzałe, jednak należy mieć na uwadze, że kierunek zmian przemawia na korzyść ozymertynibu.

Biorąc pod uwagę parametr NNT wykazano, że stosowanie ozymertynibu zamiast placebo spowoduje, że 1 pacjent na:

- 3 nie doświadczy nawrotu choroby lub zgonu;
- 3 nie doświadczy nawrotu choroby niezależnie od lokalizacji;
- 10 nie doświadczy nawrotu lokalnego/regionalnego;
- 6 nie doświadczy nawrotu odległego;
- 25 nie doświadczy nawrotu lokalnego/regionalnego i odległego;
- 12 nie doświadczy nawrotu w obrębie ośrodkowego układu nerwowego;
- 11 nie doświadczy nawrotu w obrębie ośrodkowego układu nerwowego lub zgonu.

Nawrót choroby w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN)

W poniższej tabeli zaprezentowano mediany przeżycia wolnego od choroby związanej z ośrodkowym układem nerwowym.

Tabela 13. Skuteczność kliniczna ozymertynibu względem placebo; czas przeżycia wolnego od choroby związanej z ośrodkowym układem nerwowym (ocena badacza).

Punkt końcowy	Grupa badana Ozymertynib, N=339*	Grupa kontrolna Placebo, N=343*	HR [99,12% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]^
Czas przeżycia wolny od choroby związanej z ośrodkowym układem nerwowym, mediana [95%CI], miesiące	NR [39,0; NC]	48,2 [NC; NC]	0,18; [0,10; 0,33]	<0,001	11 [8; 17]

*wartości podane w publikacji referencyjnej [1], [5]-[7]; ^Parametr obliczony przez autorów Analizy w oparciu o liczbę zdarzeń związanych z nawrotem choroby w obrębie ośrodkowego układu nerwowego w 24 tygodniu badania podaną w referencji [1] (n=6 w grupie ozymertynibu i 39 w grupie placebo); CI: przedział ufności; HR: hazard względny; NR: nieosiągnięte, NC: niemożliwe do obliczenia;

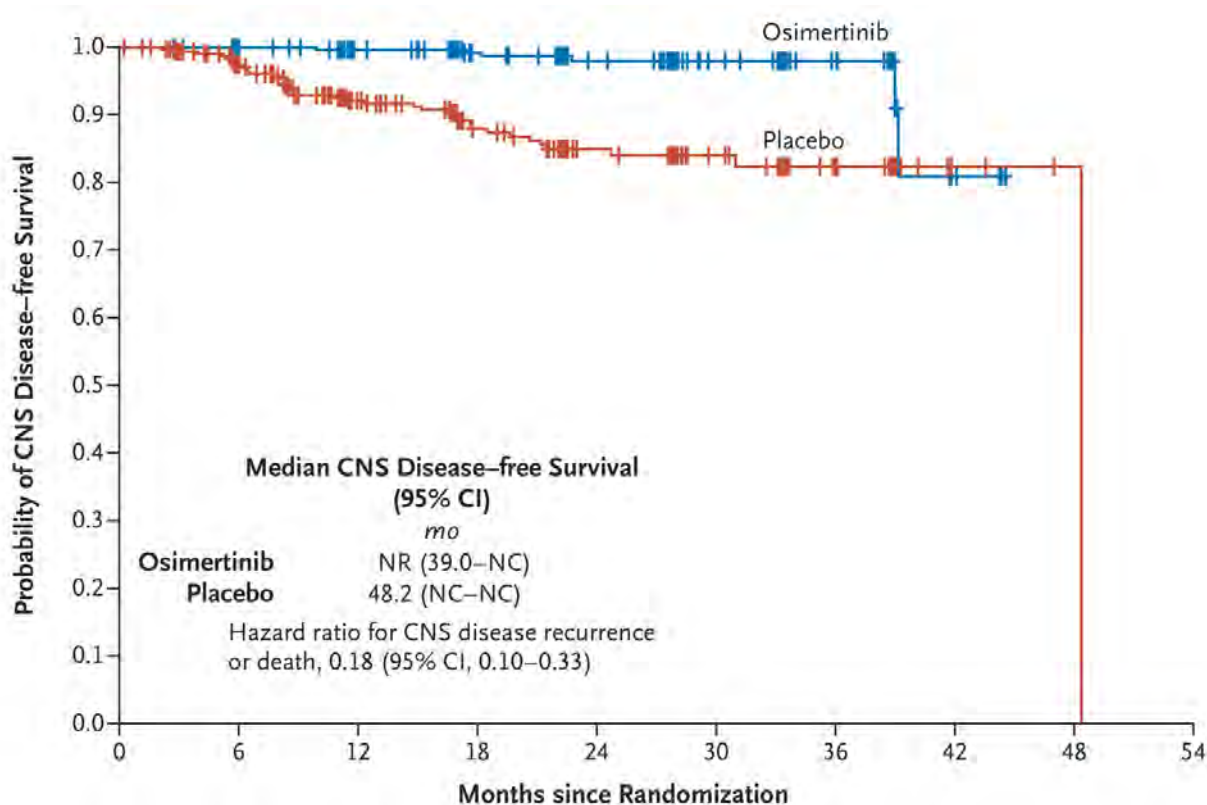
Tabela 14. Skuteczność kliniczna ozymertynibu względem placebo; przeżycie wolne od choroby związanej z ośrodkowym układem nerwowym po 24 miesiącach (ocena badacza).

Punkt końcowy	Grupa badana Ozymertynib, N=339*	Grupa kontrolna Placebo, N=343*	RR [95%CI]§	Wartość p§	NNT [95% CI]§
Przeżycie wolne od choroby związanej z ośrodkowym układem nerwowym po 24 miesiącach, % [95%CI]	98 [95; 99]	85 [80; 89]	0,14 [0,06; 0,29]	<0,05	8 [6; 12]

*wartości podane w publikacji referencyjnej [1], [5]-[7]; §Parametry obliczone przez autorów Analizy odnoszące się do ryzyka wystąpienia zdarzeń związanych z nawrotem choroby w ośrodkowym układzie nerwowym (nawrotu choroby lub zgonu) wyliczone na podstawie podanych w referencji [1] wskaźników przeżycia wolnego od choroby w poszczególnych punktach czasowych. CI: przedział ufności;

Przeprowadzona analiza wykazała:

- **istotną statystycznie i klinicznie redukcję ryzyka nawrotu choroby w obrębie ośrodkowego układu nerwowego na poziomie 82%** (mediana w grupie badanej nie została osiągnięta, a w grupie placebo wynosiła 48,2 miesiąca; HR=0,18; 95% CI: 0,10; 0,33; p<0,001); parametr NNT wyniósł 11 (95%CI: 8; 17);
- różnice w zakresie wskaźnika liczby pacjentów wolnych choroby: w ramieniu ozymertynibu wynosił on 98% po 24 miesiącach w porównaniu z 85% pacjentów w grupie placebo [1], [5]-[7]; różnice te były istotne statystycznie (NNT: 8 [95%CI: 6; 12])



Wykres 3. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od choroby w obrębie ośrodkowego układu nerwowego [1]; NR: nie osiągnięto; NC: niemożliwe do obliczenia; CNS: ośrodkowy układ nerwowy.

5.1.4. PRZEŻYCIE CAŁKOWITE (ang. *OVERALL SURVIVAL, OS*)

subpopulacja pacjentów z rakiem płuca w stadium II - IIIA

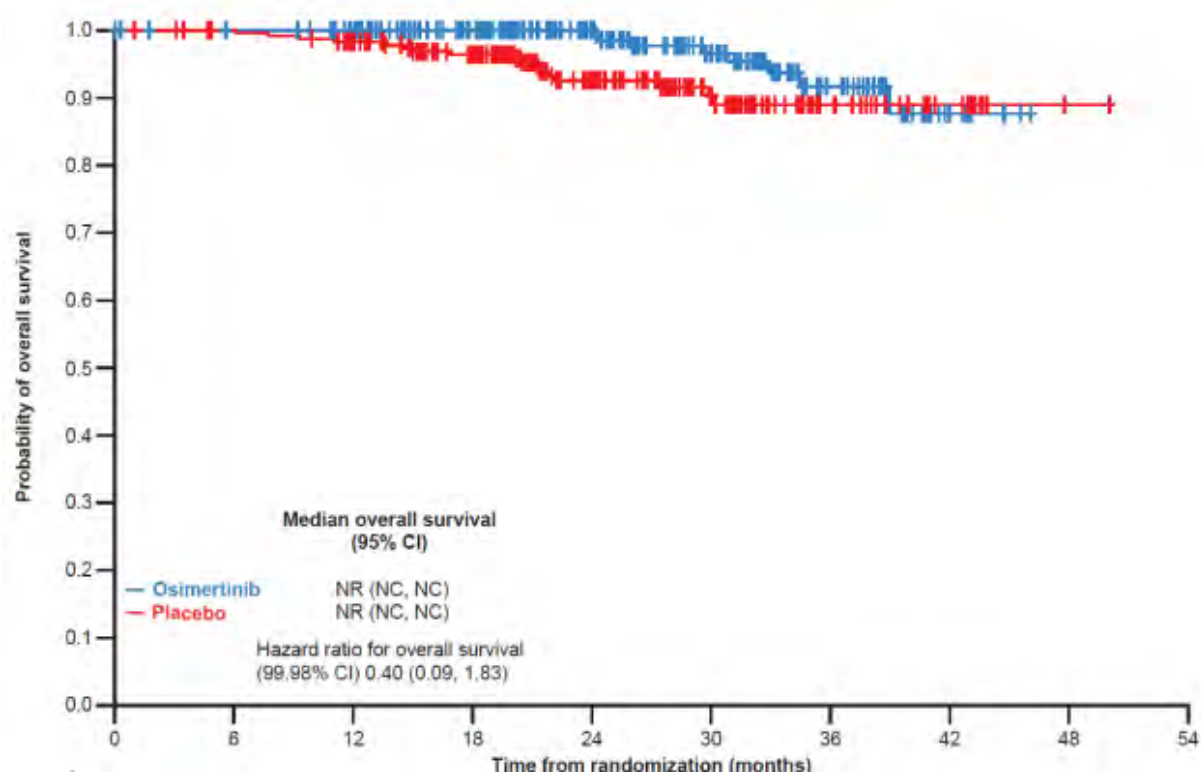
W momencie odcięcia danych wyniki dotyczące OS w populacji pacjentów z nowotworem w stadium II–IIIA osiągnęły dojrzałość 5,3%, przy czym ogółem wystąpiło tylko 25 zgonów. Mediana czasu obserwacji OS u pacjentów w stadium II–IIIA wyniosła 26,1 miesiąca w ramieniu ozymertynibu vs 24,6 miesiąca w ramieniu placebo [12].

Tabela 15. Skuteczność kliniczna ozymertynibu względem placebo; przeżycie całkowite w stadium II-IIIa [1], [12].

Punkt końcowy	Grupa badana Ozymertynib, N=233	Grupa kontrolna Placebo, N=237	HR [CI]*	Wartość p*
Zdarzenia, n(%) [dojrzałość: 5,3% [§]]	8 (3,4)	17 (7,2)	_ ^	_ ^
Przeżycie całkowite, mediana [95%CI] [miesiące]	NR [NC; NC]	NR [NC; NC]	HR: 0,40 [95%CI/99,8%CI [§] :0,18; 0,89/ 0,09; 1,83]	0,0244

[^]Ze względu na niską dojrzałość danych odstąpiono od dodatkowych obliczeń wykonywanych w oparciu o wyniki podane w publikacji referencyjnej; [§]Zdarzenia, które nie wystąpiły w ciągu dwóch zaplanowanych wizyt (plus okienko wizyty) podczas ostatniej oceny (lub randomizacji) były cenzurowane, a zatem wykluczane z liczby zdarzeń. Analizę przeprowadzono za pomocą testu log-rank stratyfikowanego według stadium (II vs IIIa), pochodzenia etnicznego (azjatyckie vs nieazjatyckie) i typu mutacji (Ex19del vs L858R). HR i CI były uzyskiwane bezpośrednio ze statystyk U i V (Berry i in., 1991; Selke i Siegmund, 1983). [§]Skorygowany CI jest obliczany na 2-stronnym poziomie 99,98%, biorąc pod uwagę 2-stronny poziom istotności 0,0002 dla analizy pośredniej, w oparciu o funkcję Haybittle-Peto*wartości podane w publikacji referencyjnej; NR: nie osiągnięto; NC: niemożliwe do obliczenia; CI: przedział ufności; HR: hazard względny.

Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące czasu przeżycia całkowitego pacjentów w stadium choroby II-IIIa przedstawione zostały na poniższym wykresie.



Wykres 4. Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące czasu przeżycia całkowitego pacjentów w stadium choroby II-IIIa [1]; NC: niemożliwe do obliczenia; NR: nie osiągnięto;

Przeprowadzona analiza wykazała, iż:

- HR dla przeżycia całkowitego w subpopulacji pacjentów z rakiem w stadium II–IIIA wyniósł 0,40 (95%CI 0,18, 0,89; $p=0,0244$), co wskazuje **na 60% zmniejszenie ryzyka zgonu u chorych leczonych ozymertynibem w porównaniu z placebo**;
- na podstawie szacunków Kaplana-Meiera odsetek pacjentów, którzy pozostali przy życiu w ramieniu ozymertynibu wyniósł 100,0% po 24 miesiącach i 91,7% po 36 miesiącach, w porównaniu z odpowiednio 92,6% i 89,0% pacjentów w ramieniu placebo [1], [12].

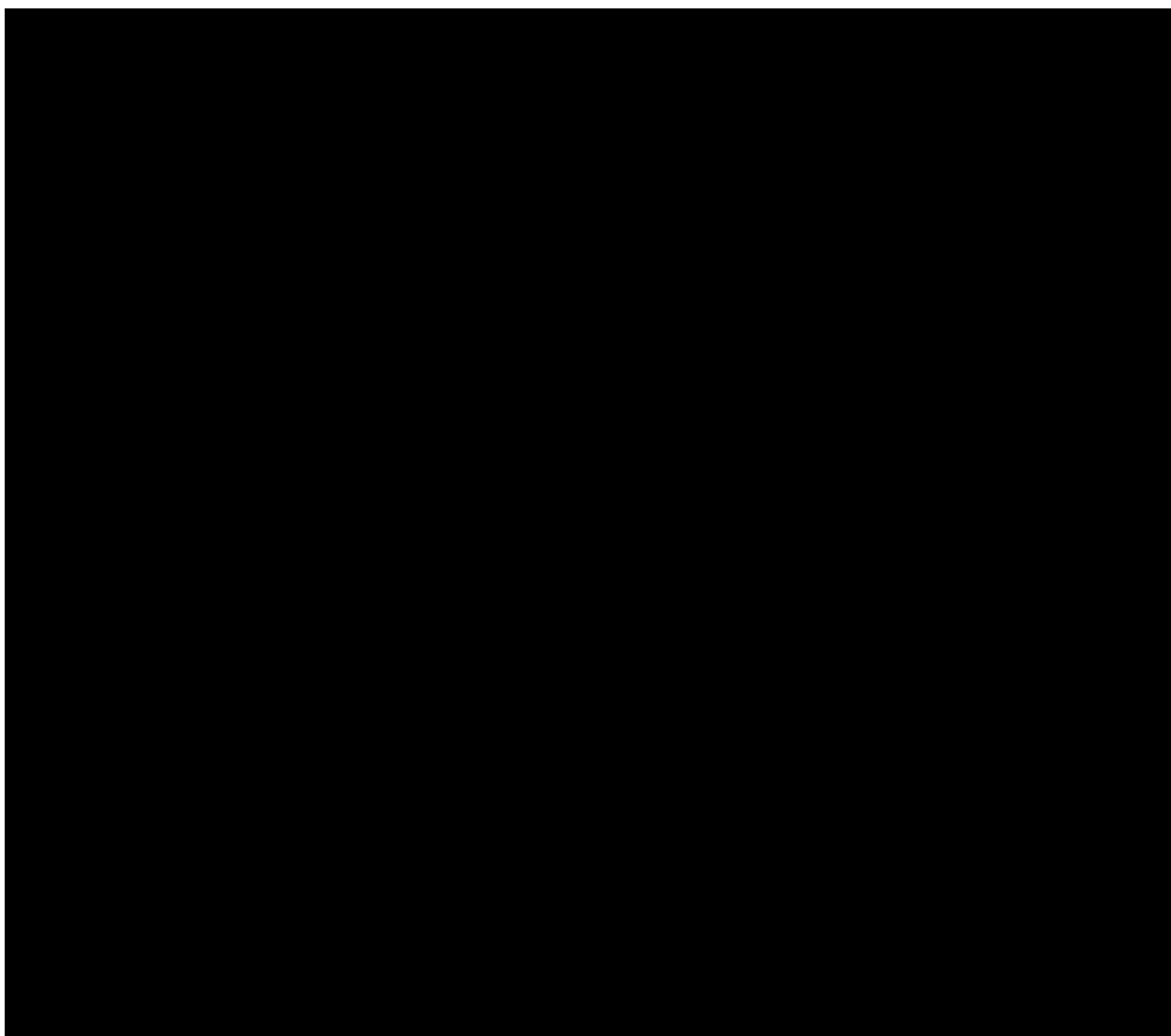
Subpopulacja pacjentów z rakiem płuca w stadium IB - IIIA

W momencie odcięcia danych wyniki dotyczące przeżycia całkowitego w populacji ogólnej osiągnęły dojrzałość 4,3%, zgłoszono tylko 29 zdarzeń, a większość pacjentów nadal pozostawała w obserwacji przeżycia (616 pacjentów [90,3%] ogółem: 309 pacjentów [91,2%] w ramieniu ozymertynibu i 307 pacjentów [89,5%] w ramieniu placebo). Mediana czasu obserwacji dla przeżycia całkowitego dla populacji ogólnej wyniosła 26,1 miesiąca w ramieniu ozymertynibu w porównaniu z 25,9 miesiąca w ramieniu placebo [12].

Tabela 16. Skuteczność kliniczna ozymertynibu względem placebo: przeżycie całkowite w stadium IB-III A [12].

cenzurowane, a zatem wykluczane z liczby zdarzeń. Analizę przeprowadzono za pomocą testu log-rank stratyfikowanego według stadium (II vs IIIA), pochodzenia etnicznego (azjatyckie vs nieazjatyckie) i typu mutacji (Ex19del vs L858R). HR i CI były uzyskiwane bezpośrednio ze statystyk U i V (Berry i in., 1991; Selke i Siegmund, 1983). ^bSkorygowany CI jest obliczany na 2-stronnym poziomie 99,98%, biorąc pod uwagę 2-stronny poziom istotności 0,0002 dla analizy pośredniej, w oparciu o funkcję Haybittle-Peto*wartości podane w publikacji referencyjnej; NR: nie osiągnięto; NC: niemożliwe do obliczenia; CI: przedział ufności; HR: hazard względny.

Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące czasu przeżycia całkowitego pacjentów w stadium choroby IB–IIIA przedstawione zostały na poniższym wykresie.



W abstrakcie konferencyjnym [110] przedstawiono oszacowane wartości czasu przeżycia całkowitego u chorych z nowotworem w stadium IB-IIIa z wykorzystaniem modelu semi-Markova. W symulacjach przebiegu choroby w horyzoncie czasowym ekstrapolowano dane dotyczące miejscowych / regionalnych nawrotów oraz odległych przerzutów z badania ADAURA, dane z badania FLAURA oraz rzeczywistej praktyki klinicznej.

Oszacowany odsetek pacjentów żyjących po upływie 10 lat od rozpoczęcia leczenia ozymertynibem wyniósł 54,9% (95% CI: 52,0; 57,6%), a w grupie placebo – 37,5% (34,0; 40,0%). Różnica median dla OS [lata] między grupami była istotna statystycznie (4,08; 95% CI: 1,53; 7,09 lata).

Wyniki modelowania wskazały na bezwzględną poprawę parametru OS o 17,4% w wyniku adjuwantowego leczenia ozymertynibem w horyzoncie czasowym wynoszącym 10 lat.

5.1.5. JAKOŚĆ ŻYCIA

Wskaźniki stosowania się do (ang. *compliance*) konieczności wypełnienia ankiety dotyczącej jakości życia związanej ze zdrowiem (kwestionariusz SF-36) były wysokie ($\geq 85\%$) na wszystkich wizytach, w obu ramionach badania [10].

Wyjściowe wyniki w domenach zdrowia fizycznego oraz psychicznego były porównywalne w ramionach ozymertynibu i placebo (zakres 46-47); wyniki w obu ramionach były także tylko nieznacznie niższe od średnich wyników w populacji ogólnej (0,3-0,4 SD poniżej średniej normatywnej) [10].

Tabela 17. Skuteczność kliniczna ozymertynibu względem placebo; jakość życia związana ze zdrowiem (kwestionariusz SF-36) [10].

Punkt końcowy	Grupa badana Ozymertynib, N=339	Grupa kontrolna Placebo, N=343	MD [95% CI]*	HR [95%CI]*	Wartość p [^]	Definicja istotności klinicznej [§]
Komponent zdrowia fizycznego (PCS)						
Zmiana względem wartości wyjściowej w 96 tygodniu badania [punkty]	1,13	2,31	-1,18 [-2,0; -0,34]	-	<0,05	±2
Czas do pogorszenia [#]	-	-	-	1,17 [0,82; 1,67]	>0,05	-
Komponent zdrowia psychicznego (MCS)						
Zmiana względem wartości wyjściowej w 96 tygodniu badania [punkty]	1,34	2,68	-1,34 [-2,40; -0,28]	-	<0,05	±3
Czas do pogorszenia [#]	-	-	-	0,98 [0,70; 1,39]	>0,05	-

[^]Istotność statystyczna określona została przez autorów Analizy w oparciu o przedziały ufności dla wartości HR lub MD podane w publikacji referencyjnej; *Wartości podane w publikacji referencyjnej; [§]określona w oparciu o III edycję wytycznych do oceny jakości życia określanej za pomocą kwestionariusza SF-36; [#]czas do pogorszenia (ang. *time to deterioration*, TTD) zdefiniowano jako czas od randomizacji do pierwszego potwierdzonego klinicznie istotnego pogorszenia/zgonu; w publikacji referencyjnej brak informacji dotyczących jednostki, w jakiej mierzono czas do pogorszenia; CI: przedział ufności; HR: hazard względny; MD: różnica średnia.

Tabela 18. Skuteczność kliniczna ozymertynibu względem placebo; jakość życia związana ze zdrowiem (kwestionariusz SF-36) – wyniki dla poszczególnych domen komponentu fizycznego i psychicznego, skorygowana średnia zmiana względem wartości wyjściowej [95%CI] [10].

Punkt końcowy	Grupa badana Ozymertynib, N=339	Grupa kontrolna Placebo, N=343	MD [95% CI]*	Wartość p [^]	Definicja istotności klinicznej [§]
Funkcjonowanie fizyczne	0,53 [-0,10; 1,16]	1,38 [0,74; 2,03]	-0,86 [-1,76; 0,04]	<0,05	±3
Role fizyczne	2,67 [1,91; 3,43]	4,47 [3,69; 5,25]	-1,8 [-2,90; -0,71]	<0,05	±3
Ból	1,66 [0,91; 2,40]	2,22 [1,45; 2,99]	-0,57 [-1,64; 0,50]	<0,05	±3
Zdrowie ogólne	-0,41 [-1,12; 0,31]	1,09 [0,36; 1,83]	-1,5 [-2,53; -0,47]	<0,05	±2

Punkt końcowy	Grupa badana Ozymertynib, N=339	Grupa kontrolna Placebo, N=343	MD [95% CI]*	Wartość p [^]	Definicja istotności klinicznej [§]
Witalność	0,98 [0,22; 1,74]	2,91 [2,13; 3,69]	-1,93 [-3,02; -0,84]	<0,05	±2
Funkcjonowanie społeczne	2,77 [2,06; 3,49]	3,88 [3,14; 4,62]	-1,11 [-2,13; -0,08]	<0,05	±3
Rola emocjonalna	1,05 [0,22; 1,87]	2,51 [1,66; 3,36]	-1,46 [-2,65; -0,28]	<0,05	±4
Zdrowie psychiczne	1,17 [0,44; 1,90]	2,05 [1,30; 2,80]	-0,88 [-1,92; 0,17]	<0,05	±3

[^]Istotność statystyczna określona została przez autorów Analizy w oparciu o przedziały ufności dla wartości MD podane w publikacji referencyjnej;

*Wartości podane w publikacji referencyjnej; [§]określona w oparciu o III edycję wytycznych do oceny jakości życia określanej za pomocą kwestionariusza SF-36; MD: różnica średnia.

Przeprowadzona analiza wykazała, iż jakość życia związana ze zdrowiem (oceniana według kwestionariusza SF-36) utrzymywała się na dobrym poziomie podczas leczenia ozymertynibem, bez żadnych klinicznie znaczących różnic względem placebo, dłuższego narażenia na aktywne leczenie potencjalnie obciążone toksycznością. Odnotowane wyniki pozostawały spójne w poszczególnych domenach ocenianych w ramach kwestionariusza SF-36.

W aneksie do niniejszego opracowania (rozdział 14.8) przedstawiono dodatkowo analizę punktów końcowych uwzględnionych w badaniu ADAURA w ramach oceny skuteczności klinicznej produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania IB-IIIa, z obecnością mutacji w genie *EGFR* w subpopulacji pacjentów po nawrocie choroby.

Wyniki eksploracyjnej analizy przedstawione w referencji [111] opublikowanej w 2022 r. potwierdziły brak istotnych klinicznie różnic między chorymi leczonymi ozymertynibem a pacjentami otrzymującymi placebo w zakresie jakości życia ocenianej według kwestionariusza SF-36 w ogólnej populacji chorych z nowotworem w stadium zaawansowania IB-IIIa.

Dla okresu obserwacji wynoszącego 96 tygodni od rozpoczęcia badania, różnice między grupami odnośnie łącznej punktacji w ocenie komponentów zdrowia fizycznego oraz zdrowia psychicznego wynosiły odpowiednio: -1,18 (95% CI: -2,02; -0,34) oraz -1,34 (95% CI: -2,40; -0,28).

Oszacowany czas przeżycia do pogorszenia w kontekście zdrowia fizycznego oraz zdrowia psychicznego wskazał na brak istotnych statystycznie różnic między grupami (odpowiednio: HR=1,17; 95% CI: 0,82; 1,67 oraz HR=0,98; 95% CI: 0,70; 1,39).

5.1.6. ANALIZA *POST-HOC*

Ocena skuteczności chemioterapii adjuwantowej

W publikacji [112] przedstawiono wyniki oceny skuteczności chemioterapii adjuwantowej stosowanej u pacjentów włączonych do badania ADAURA. Dane z krzywych przeżycia Kaplan-Meiera zostały ekstrahowane oraz następnie odrębnie analizowano wyniki dla chorych, którzy poddani byli wcześniejszej chemioterapii adjuwantowej oraz chorych, którzy takiego leczenia nie otrzymali przed włączeniem do badania.

W grupie kontrolnej (placebo) pacjenci z nowotworem w stadium II-IIIa osiągnęli istotną statystycznie korzyść z adjuwantowej chemioterapii, podczas gdy u pacjentów w stadium IB już nie (HR=1,44; 95% CI: 0,63; 3,28). Z kolei, w grupie badanej poddanej leczeniu ozymertynibem nie zaobserwowano bezpośredniej korzyści z chemioterapii adjuwantowej, niezależnie od stopnia zaawansowania nowotworu (stadium IB: HR=1,99; 95% CI: 0,48; 8,26; stadium II: HR=0,48; 95% CI: 0,13; 1,80; stadium IIIa: HR=1,06; 95% CI: 0,27; 4,12).

Podsumowując, wyniki przeprowadzonej analizy sugerują, że chemioterapia adjuwantowa u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuc, którzy następnie poddani zostali terapii ozymertynibem nie wnosi dodatkowych korzyści klinicznych. Należy pamiętać, że wnioskowanie to ograniczone jest potencjalnymi błędami wynikającymi z charakteru analizy *post-hoc* oraz z nierandomizowanego sposobu porównania.

5.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO TAGRISSO® (OZYMERTYNIB) W LECZENIU UZUPEŁNIAJĄCYM PO RADYKALNEJ RESEKCJI GUZA U DOROSŁYCH PACJENTÓW Z NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA W STADIUM ZAAWANSOWANIA IB-III, Z OBECNOŚCIĄ MUTACJI W GENIE *EGFR*

Ogółem do analizy bezpieczeństwa włączono 680 pacjentów (337 w grupie ozymertynibu i 343 w grupie placebo).

Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane (niezależnie od stopnia nasilenia)

Większość pacjentów w obu ramionach badania zgłaszała zdarzenia niepożądane (ozymertynib: 97,6%; placebo: 89,2%). Podsumowanie działań niepożądanych niezależnie od stopnia nasilenia, zgłaszanych dla $\geq 10\%$ pacjentów w którymkolwiek z ramion leczenia przedstawiono w poniższej tabeli. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie ozymertynibu były biegunka, zanokcica, suchość skóry, świąd, kaszel i zapalenie jamy ustnej. Z kolei wśród chorych przyjmujących placebo były to biegunka i kaszel.

Tabela 19. Profil bezpieczeństwa ozymertynibu względem placebo; zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia nasilenia [1]*.

Punkt końcowy	Grupa badana Ozymertynib, N=337	Grupa kontrolna Placebo, N=343	RR [95% CI]^	Wartość p^	NNH [95%CI]
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane	329 (98%)	306 (89%)	1,09 [1,05; 1,14]	<0,05	11 [8;20]
Biegunka, n(%)	156 (46)	68 (20)	2,33 [1,84; 2,98]	<0,05	3 [3; 5]
Zanokcica, n(%)	85 (25)	5 (1)	17,3 [7,35; 41,11]	<0,05	4 [3; 5]
Suchość skóry, n(%)	79 (23)	22 (6)	3,65 [2,35; 5,72]	<0,05	5 [4; 8]
Świąd, n(%)	65 (19)	30 (9)	2,21 [1,48; 3,31]	<0,05	9 [6; 18]
Kaszel, n(%)	62 (18)	57 (17)	1,11 [0,80; 1,53]	>0,05	-
Zapalenie jamy ustnej, n(%)	59 (18)	14 (4)	4,29 [2,47; 7,50]	<0,05	7 [5; 11]
Zapalenie jamy nosowo-gardłowej, n(%)	47 (14)	35 (10)	1,37 [0,91; 2,06]	>0,05	-
Infekcja górnych dróg oddechowych, n(%)	45 (13)	35 (10)	1,31 [0,87; 1,98]	>0,05	-
Obniżenie apetytu, n(%)	44 (13)	13 (4)	3,44 [1,91; 6,24]	<0,05	10 [7; 19]
Owrzodzenie jamy ustnej, n(%)	39 (12)	8 (2)	4,96 (2,4; 10,32]	<0,05	10 [7; 17]
Trądzikowe zapalenie skóry, n(%)	37 (11)	16 (5)	2,35 [1,35; 4,13]	<0,05	15 [9; 42]

Produkt leczniczy Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z obecnością mutacji w genie *EGFR*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



^wartości obliczone przez autorów Analizy; * Analizy bezpieczeństwa obejmowały wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę ozymertynibu lub placebo (zestaw analizy bezpieczeństwa); CI: przedział ufności; RR: współczynnik ryzyka.

Przeprowadzona analiza wykazała, iż zastosowanie ozymertynibu w porównaniu do placebo, w populacji pacjentów z rakiem płuca w stadium IB-III, z mutacją w genie *EGFR*, po radykalnej resekcji guza, z chemioterapią uzupełniającą (schemat terapeutyczny oparty na platynie) lub bez jej zastosowania wiąże się:

- z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia:
 - kaszlu, zapalenia jamy nosowo-gardłowej, infekcji górnych dróg oddechowych,
- ze statystycznie istotnie wyższym ($p < 0,05$) ryzykiem wystąpienia:
 - jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych (parametr NNH wyniósł 11 [95% CI: 8; 20]);
 - biegunki (parametr NNH wyniósł 3 [95% CI: 3; 5]),
 - paronychii (zanokcicy) (parametr NNH wyniósł 4 [95% CI: 3; 5]);
 - suchości skóry (parametr NNH wyniósł 5 [95% CI: 4; 8]);
 - świądu (parametr NNH wyniósł 9 [95% CI: 6; 18]);
 - zapalenia jamy ustnej (parametr NNH wyniósł 7 [95% CI: 5; 11]);
 - obniżenia apetytu (parametr NNH wyniósł 10 [95% CI: 7; 19]);
 - owrzodzenia jamy ustnej (parametr NNH wyniósł 10 [95% CI: 7; 17]);
 - trądzikowego zapalenia skóry (parametr NNH wyniósł 15 [95% CI: 9; 42]).

Zdarzenia niepożądane o nasileniu ≥ 3 stopnia

Żadne ze zdarzeń niepożądanych zgłoszonych u co najmniej 10% pacjentów w żadnej z grup badanych nie zostało określone jako 4 lub wyższy stopień nasilenia. Stąd, wszystkie analizowane poniżej zdarzenia niepożądane są zdarzeniami stopnia 3.

Ogólnie, odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3 był niski w obu ramionach leczenia (ozymertynib: 20,2%; placebo: 13,4%), co wskazuje, że większość zdarzeń niepożądanych zgłoszonych w badaniu miała nasilenie łagodne lub umiarkowane. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia ≥ 3 były biegunka, zapalenie jamy ustnej i zapalenie płuc w ramieniu ozymertynibu oraz zapalenie płuc i nadciśnienie w ramieniu placebo.

W poniższej tabeli przedstawiono zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u przynajmniej jednego pacjenta, w którymkolwiek z ramion badania. Zdarzenia te wybrane zostały spośród zgłoszonych u co najmniej 10% pacjentów (niezależnie od stopnia nasilenia) w dowolnej grupie uwzględnionej w badaniu.

Tabela 20. Profil bezpieczeństwa ozymertynibu względem placebo; zdarzenia niepożądane stopnia 3 zgodnie z CTCAE [1]*.

Punkt końcowy	Grupa badana Ozymertynib, N=337	Grupa kontrolna Placebo, N=343	RR/ Peto OR [95% CI] ^	Wartość p ^	NNH [95%CI]
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane o ≥ 3 stopniu nasilenia	68 (20)	46 (13)	1,5 [1,07; 2,12]	<0,05	14 [8; 86]
Zdarzenia niepożądane o nasileniu ≥ 3 stopnia					
Biegunka, n(%)	8 (2)	1 (<1)	8,14 [1,33; 50,03]	<0,05	48 [22; 214]
Zanokcica, n(%)	3 (1)	0	7,57 [0,78; 72,99]	>0,05	-
Suchość skóry, n(%)	1 (<1)	0	7,52 [0,15; 379,13]	>0,05	-
Zapalenie jamy ustnej, n(%)	6 (2)	0	7,64 [1,53; 38,06]	<0,05	56 [26; 151]
Infekcja górnych dróg oddechowych, n(%)	2 (1)	0	7,54 [0,47; 120,87]	>0,05	-
Obniżenie apetytu, n(%)	2 (1)	0	7,54 [0,47; 120,87]	>0,05	-

^wartości obliczone przez autorów Analizy; * Analizy bezpieczeństwa obejmowały wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę ozymertynibu lub placebo (zestaw analizy bezpieczeństwa); CI: przedział ufności; RR: współczynnik ryzyka.

Przeprowadzona analiza wykazała, iż zastosowanie ozymertynibu w porównaniu do placebo, w populacji pacjentów z rakiem płuca w stadium IB-IIIa, z mutacją w genie *EGFR*, po radykalnej resekcji guza, z chemioterapią uzupełniającą (schemat terapeutyczny oparty na platynie) lub bez jej zastosowania wiąże się:

- z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia w 3 stopniu nasilenia:
 - zanokcicy, suchości skóry, infekcji górnych dróg oddechowych, obniżenia apetytu,
- ze statystycznie istotnie wyższym ($p < 0,05$) ryzykiem wystąpienia o nasileniu co najmniej 3 stopnia:
 - jakiegokolwiek zdarzeń niepożądanych (parametr NNH wyniósł 14 [95% CI: 8; 86]);
- ze statystycznie istotnie wyższym ($p < 0,05$) ryzykiem wystąpienia w 3 stopniu nasilenia:
 - biegunki (parametr NNH wyniósł 48 [95% CI: 22; 214]);
 - zapalenia jamy ustnej (parametr NNH wyniósł 56 [95% CI: 26; 151]).

Zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z zastosowanym leczeniem

Tabela 21. Profil bezpieczeństwa ozymertynibu względem placebo; zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z zastosowanym leczeniem [1]*.

Punkt końcowy	Grupa badana Ozymertynib, N=337	Grupa kontrolna Placebo, N=343	RR [95% CI]^	Wartość p ^	NNH [95%CI]^
Biegunka, n(%)	133 (39)	47 (14)	2,88 (2,15 to 3,88)	<0,05	3 [3; 5]

Produkt leczniczy Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z obecnością mutacji w genie *EGFR*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Grupa badana Ozymertynib, N=337	Grupa kontrolna Placebo, N=343	RR [95% CI]^	Wartość p^	NNH [95%CI]^
Zanokcica, n(%)	79 (23)	4 (1)	20,1 [7,78; 52,46]	<0,05	4 [3; 5]
Suchość skóry, n(%)	69 (20)	16 (5)	4,39 [2,63; 7,38]	<0,05	6 [4; 9]
Świąd, n(%)	56 (17)	23 (7)	2,48 [1,57; 3,92]	<0,05	10 [6; 19]
Zapalenie jamy ustnej, n(%)	53 (16)	7 (2)	7,71 [3,64; 16,46]	<0,05	7 [5; 10]

^wartości obliczone przez autorów Analizy; *Wymieniono zdarzenia niepożądane występujące u 10% lub więcej pacjentów w dowolnej grupie. Analizy bezpieczeństwa obejmowały wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku (zestaw analizy bezpieczeństwa); CI: przedział ufności; RR: współczynnik ryzyka.

Przeprowadzona analiza wykazała, iż zastosowanie ozymertynibu w porównaniu do placebo, w populacji pacjentów z rakiem płuca w stadium IB-III, z mutacją w genie *EGFR*, po radykalnej resekcji guza, z chemioterapią uzupełniającą (schemat terapeutyczny oparty na platynie) lub bez jej zastosowania wiąże się ze statystycznie istotnie wyższym ($p < 0,05$) ryzykiem wystąpienia:

- biegunki (parametr NNH wyniósł 3 [95% CI: 3; 5]);
- paronychii (parametr NNH wyniósł 4 [95% CI: 3; 5]);
- suchości skóry (parametr NNH wyniósł 6 [95% CI: 4; 9]);
- świądu (parametr NNH wyniósł 10 [95% CI: 6; 19]);
- zapalenia jamy ustnej (parametr NNH wyniósł 7 [95% CI: 5; 10]);

potencjalnie związanych z zastosowanym leczeniem.

Ciężkie zdarzenia niepożądane

Tabela 22. Profil bezpieczeństwa ozymertynibu względem placebo; ciężkie zdarzenia niepożądane [1]*.

Punkt końcowy	Grupa badana Ozymertynib, N=337	Grupa kontrolna Placebo, N=343	RR/ Peto OR [95% CI]^	Wartość p^	NNH [95%CI]^
Ogółem	54 (16)	42 (12)	1,31 [0,9; 1,9]	>0,05	-
Zapalenie płuc, n(%)	5 (1)	4 (1)	1,27 [0,37; 4,34]	>0,05	-
Zaćma, n(%)	3 (2)	0	7,57 [0,78; 72,99]	>0,05	-
Złamanie kości udowej, n(%)	2 (1)	1 (<1)	2,04 [0,27; 15,5]	>0,05	-
Biegunka, n(%)	2 (1)	0	7,54 [0,47; 12,87]	>0,05	-
Ostre uszkodzenie nerek, n(%)	2 (1)	0	7,54 [0,47; 12,87]	>0,05	-
Kamica moczowodowa, n(%)	2 (1)	0	7,54 [0,47; 12,87]	>0,05	-

^wartości obliczone przez autorów Analizy; *Wymieniono zdarzenia niepożądane występujące u >1 pacjenta w dowolnej grupie. Analizy bezpieczeństwa obejmowały wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku (zestaw analizy bezpieczeństwa); CI: przedział ufności; RR: współczynnik ryzyka.

Przeprowadzona analiza wykazała, iż zastosowanie ozymertynibu w porównaniu do placebo, w populacji pacjentów z rakiem płuca w stadium IB-IIIa, z mutacją w genie *EGFR*, po radykalnej resekcji guza, z chemioterapią uzupełniającą (schemat terapeutyczny oparty na platynie) lub bez jej zastosowania wiąże się z brakiem statystycznie istotnych ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, w tym:

- ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem;
- zapalenia płuc;
- zaćmy;
- złamania kości udowej;
- biegunki;
- ostrego uszkodzenia nerek;
- kamicy moczowodowej.

Przerwy w dawkowaniu, zmniejszenie dawki i przerwanie udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych

Tabela 23. Profil bezpieczeństwa ozymertynibu względem placebo; przerwy w dawkowaniu, zmniejszenie dawki i przerwanie udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych [1]*.

Punkt końcowy	Grupa badana Ozymertynib, N=337	Grupa kontrolna Placebo, N=343	RR [95% CI]^	Wartość p^	NNH [95%CI]^
Przerwy w dawkowaniu, n(%)	80 (24)	37 (11)	2,2 [1,54; 3,15]	<0,05	7 [5; 13]
Zmniejszenie dawki, n(%)	29 (9)	3 (1)	9,84 [3,23; 30,22]	<0,05	12 [8; 20]
Przerwanie udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych, n(%)	37 (11)	10 (3)	3,77 [1,93; 7,38]	<0,05	12 [8; 22]

^wartości obliczone przez autorów Analizy; *Wymieniono zdarzenia niepożądane występujące u >1 pacjenta w dowolnej grupie. Analizy bezpieczeństwa obejmowały wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku (zestaw analizy bezpieczeństwa); CI: przedział ufności; RR: współczynnik ryzyka.

Przeprowadzona analiza wykazała, iż zastosowanie ozymertynibu w porównaniu do placebo, w populacji pacjentów z rakiem płuca w stadium IB-IIIa, z mutacją w genie *EGFR*, po radykalnej resekcji guza, z chemioterapią uzupełniającą (schemat terapeutyczny oparty na platynie) lub bez jej zastosowania wiąże się ze statystycznie istotnie wyższym ($p < 0,05$) ryzykiem:

- przerwy w dawkowaniu (parametr NNH wyniósł 7 [95% CI: 5; 13];
 - zmniejszenia dawki leku (parametr NNH wyniósł 12 [95% CI: 8; 20];
 - przerwania udziału w badaniu (parametr NNH wyniósł 12 [95% CI: 8; 22];
- z powodu działań niepożądanych.

5.3. PODSUMOWANIE ANALIZY SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ ORAZ PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO TAGRISSEO® (OZYMERTYNIB) W LECZENIU UZUPEŁNIAJĄCYM PO RADYKALNEJ RESEKCJI GUZA U DOROSŁYCH PACJENTÓW Z NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA W STADIUM ZAAWANSOWANIA IB-III, Z OBECNOŚCIĄ MUTACJI W GENIE *EGFR*

Podsumowanie wyników z zakresu skuteczności klinicznej

W badaniu o akronimie ADAURA [1]-[14] wykazano wysoce istotną, statystycznie jak i klinicznie, 83% redukcję ryzyka nawrotu choroby lub zgonu wśród pacjentów w stadium raka II–III leczonych ozymertynibem w porównaniu z chorymi zrandomizowanymi do grupy placebo (HR 0,17; 95% CI 0,12, 0,23; $p < 0,0001$). Podobnie, w populacji ogólnej (stadium IB–III), odnotowano statystycznie i klinicznie istotne zmniejszenie o 80% ryzyka nawrotu choroby lub zgonu u pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej ozymertynib w porównaniu z chorymi przyjmującymi placebo (HR 0,20; 95% CI 0,15 0,27; $p < 0,0001$).

Co więcej, klinicznie istotną korzyść ze stosowania ozymertynibu w zakresie przeżycia wolnego od choroby obserwowano również we wszystkich wstępnie zdefiniowanych podgrupach (tj. niezależnie od wieku, płci, pochodzenia etnicznego, uprzedniego przyjmowania chemioterapii adjuwantowej, palenia tytoniu, stadium choroby). Co bardzo ważne, istotne korzyści kliniczne związane z zastosowaniem ozymertynibu obserwowano także w przypadku chorych z nowotworem w stadium IB.

Ponadto, analiza występowania nawrotów choroby wykazała klinicznie istotne zmniejszenie ryzyka wznowy niezależnie od jej rodzaju/lokalizacji. W przypadku ozymertynibu jeśli już dochodziło do wznowy choroby miała ona w zdecydowanej większości przypadków charakter lokalny/regionalny w odróżnieniu od placebo w przypadku którego nie dość, że dochodziło do nawrotów istotnie częściej, to głównie miały one charakter nawrotów odległych. Szczególnie ważnym umiejscowieniem nawrotu jest ośrodkowy układ nerwowy i w tym przypadku również wykazano, iż leczenie ozymertynibem, w porównaniu z placebo, pozwala na obniżenie ryzyka nawrotu choroby w OUN na poziomie 82% (HR=0,18; 95% CI: 0,10; 0,33; $p < 0,001$) w populacji ogólnej i 86% w subpopulacji chorych z rakiem w stadium II–III (HR 0,14; 95% CI 0,07; 0,27; $p < 0,0001$). Jest to niezwykle ważny rezultat potwierdzający dalsze korzyści ze stosowania ozymertynibu w leczeniu pacjentów z analizowanej populacji, wykraczające poza samo przedłużenie czasu przeżycia wolnego od choroby.

Przeżycie całkowite stanowiło drugorzędowy punkt końcowy w badaniu ADAURA [1]-[14]. Pomimo, iż dotyczące go dane miały niską dojrzałość (4,3% dla populacji ogólnej) w momencie przeprowadzania analizy wyników, sugerują one poprawę przeżycia całkowitego u pacjentów leczonych ozymertynibem w porównaniu z placebo.

Oprócz osiągnięcia bezprecedensowej skuteczności w zakresie przeżycia wolnego od choroby w obu ramionach badania, jakość życia utrzymana została na stałym poziomie, przy czym ponad 75% pacjentów z chorobą w stadium II–III A nie doświadczyło klinicznie znaczącego pogorszenia fizycznych i psychicznych komponentów SF-36 lub zgonu. Wskazuje to, iż stosowanie analizowanej interwencji, wraz z potencjalną toksycznością, nie wpływa negatywnie na jakości życia chorych, w porównaniu do braku leczenia (placebo/ obserwacja). Jest to wynik mający szczególne znaczenie, biorąc pod uwagę negatywny wpływ alternatywnych opcji leczenia na HRQoL pacjentów.

Podsumowanie wyników z zakresu bezpieczeństwa

Ozymertynib był ogólnie dobrze tolerowany, przy czym większość działań niepożądanych nie była ciężka, miała łagodne lub umiarkowane nasilenie i nie powodowała przerwania leczenia.

Na podstawie wyników badania ADAURA [1]-[14] można zatem wnioskować, że ozymertynib ma akceptowalny profil bezpieczeństwa i jest dobrze tolerowany w leczeniu pacjentów z analizowanej populacji. Świadczy to, iż obserwowany profil bezpieczeństwa ozymertynibu jest zgodny z odnotowywanym we wcześniejszych badaniach klinicznych i doświadczeniem po wprowadzeniu do obrotu w leczeniu zaawansowanego i przerzutowego raka płuca.

Podsumowując, stosunek korzyści do ryzyka dla długotrwałego stosowania ozymertynibu w ramach terapii z zamiarem wyleczenia jest pozytywny i oczekuje się, że oceniana interwencja stanowić będzie istotny postęp w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium IB–III, u pacjentów z obecnością mutacji w genie *EGFR*.

6. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

Nie zidentyfikowano badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania ozymertynibu (produkt leczniczy Tagrisso®, tabletki powlekane) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania IB-III, z obecnością mutacji w genie *EGFR*.

7. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA OZYMERTYNIBU

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

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

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

Szczegółowe omówienie wyników i informacji z zakresu dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa ozymertynibu znajduje się w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 14.7).

7.1. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA OZYMERTYNIBU

W opracowaniach włączonych do niniejszej analizy w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania ozymertynibu uwzględniono wyniki badań dotyczących wykorzystania analizowanej interwencji w leczeniu pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacjami w genie *EGFR* zarówno w ramach terapii adjuwantowej, jak i leczeniu I, II i kolejnych linii.

Większość działań niepożądanych obserwowanych podczas stosowania ozymertynibu cechowała się 1 lub 2 stopniem nasilenia, a do najczęściej (mogące wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów) zgłaszanych należały: biegunka, wysypka, suchość skóry, zanokcica (zakażenie łożyska paznokcia), świąd, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, bóle mięśniowo-szkieletowe, zmęczenie, kaszel, zaburzenia oddychania i nieprawidłowości w obrębie klatki piersiowej, jak również zmniejszenie liczby leukocytów, płytek krwi oraz poziomu hemoglobiny [18]-[21], [23]. W raporcie Europejskiej Agencji Leków podano z kolei, iż do najczęściej raportowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych możliwie związanych ze stosowaniem

ozymertynibu zaliczają się: śródmiąższowa choroba płuc, zapalenie płuc (inne niż infekcyjne), biegunka, zapalenie jelit i gorączka [20]. Dodatkowo, na stronie internetowej FDA odnaleziono informacje, że stosowanie ozymertynibu może potencjalnie wiązać się z wystąpieniem ciężkich skórnych zdarzeń niepożądanych, takich jak: zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka, rumień wielopostaciowy i pemfigoid (autoimmunologiczna choroba skóry) [22]. Ostrzeżenia te zostały opisane w Ulotce dla pacjenta [21].

W badaniach ADAURA, FLAURA i AURA częstość występowania śródmiąższowego zapalenia płuc, które wyróżnione zostało jako istotne, zidentyfikowane ryzyko w Planie Zarządzania Ryzykiem, wynosiła 11% wśród pacjentów pochodzenia japońskiego, 1,6% wśród Azjatów pochodzenia niejapońskiego oraz 2,5% wśród pacjentów pochodzenia nieazjatyckiego, co wskazuje na szczególnie wysokie narażenie populacji japońskiej. Ponadto, czynniki ryzyka wystąpieniaILD obejmują: wcześniejszą chemioterapię i/lub radioterapię płuc, występującą wcześniej miąższową chorobę płuc, jak również przerzutową chorobę płuc i współistniejącą infekcję tego narządu. W przypadku postawienia diagnozy śródmiąższowego zapalenia płuc podczas stosowania analizowanej interwencji, należy całkowicie przerwać terapię Tagrisso® [17], [18], [21]. Warto jednak zaznaczyć, że zgodnie z informacjami podanymi przez amerykańską FDA, w badaniach klinicznych choroba śródmiąższowa płuc wystąpiła w analizowanej populacji pacjentów z bardzo niską częstością (<3%) [21].

Na podstawie wyników analizy farmakokinetycznej produktu leczniczego Tagrisso® przewiduje się, iż jego stosowanie powodować może wydłużenie odstępu QTc. Biorąc pod uwagę zaburzenia kardiologiczne, niewydolność serca zidentyfikowana została także w Planie Zarządzania Ryzykiem, jako istotne potencjalne ryzyko związane ze stosowaniem ozymertynibu. Co jednak ważne, w badaniach ADAURA, FLAURA lub AURA nie zgłaszano występowania zaburzeń rytmu serca związanych ze zmianami odstępu QTc. Mimo to, o ile to możliwe, należy unikać stosowania ozymertynibu u pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT, jak również rozważyć okresowe monitorowanie (badania EKG oraz oznaczenia stężeń elektrolitów) chorych z zastoinową niewydolnością serca, zaburzeniami gospodarki elektrolitowej, a także przyjmujących inne substancje, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QTc. Dodatkowo, u pacjentów z kardiologicznymi czynnikami ryzyka oraz z zaburzeniami, które mogą wpływać na frakcję wyrzutową lewej komory serca (ang. *left ventricle ejection fraction*, LVEF), należy rozważyć prowadzenie monitorowania czynności tego narządu, w tym pomiarów LVEF przed rozpoczęciem terapii oraz w trakcie leczenia [17], [18], [21].

W trakcie badań klinicznych: ADAURA, FLAURA i AURA zapalenie rogówki odnotowano jedynie u 0,7% pacjentów. Jednak zaleca się, aby chorzy z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi wskazującymi na możliwość występowania tego schorzenia, takimi jak ostre lub nasilające się zapalenie oka, łzawienie, nadwrażliwość na światło, niewyraźne widzenie, ból oka i/lub jego zaczerwienienie, zostali niezwłocznie skierowani do lekarza okulisty [18], [21].

W zakresie zdarzeń hematologicznych, w badaniach klinicznych zgłaszano przypadki: leukopenii, limfopenii, neutropenii i małopłytkowości, z których większość miała nasilenie łagodne lub umiarkowane i nie prowadziła do przerwania podawania leku [18].

W Charakterystyce Produktu Leczniczego Tagrisso® zwrócono uwagę na relatywnie wyższą częstość występowania zdarzeń niepożądanych 3 i 4 stopnia wśród osób o niskiej (<50 kg) masie ciała, jak również w podeszłym wieku (>65 roku życia). Zaleca się więc monitorowanie tych pacjentów, choć należy również zaznaczyć, iż nie obserwowano istotnych różnic w zakresie ogólnego bezpieczeństwa stosowania analizowanej interwencji, przykładowo, pomiędzy pacjentami starszymi, a młodszymi [18].

Biorąc pod uwagę stosowanie analizowanej interwencji należy zwrócić szczególną uwagę na fakt, iż profil bezpieczeństwa ozymertynibu jest bardziej korzystny od profilu bezpieczeństwa standardowych EGFR-TKI (erlotynibu i gefitynibu). Przykładowo, leczenie analizowaną interwencją wiąże się z niższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych o 3 lub wyższym stopniu nasilenia wg CTCAE w porównaniu do EGFR-TKI starszej generacji [20]. Wynika to z faktu, iż ozymertynib, w przeciwieństwie do standardowych leków z tej samej grupy, nie łączy się z dzikim (normalnym) genem *EGFR*, co pozwala na uzyskanie lepszego profilu bezpieczeństwa.

W ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa ozymertynibu opisano także wyniki 3 odnalezionych przeglądów systematycznych, w których przeprowadzono agregację danych z 2 badań RCT fazy III o akronimach AURA3 oraz FLAURA - Swarup 2018 [24], Thein 2018 [25], Thein 2018 [26].

Celem ww. przeglądów było oszacowanie ryzyka hematologicznych i płucnych działań niepożądanych (Swarup 2018 [24]), żołądkowo-jelitowych i wątrobowych działań niepożądanych (Thein 2018 [25]) oraz toksyczności kardiologicznej (Thein 2018 [26]) u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca stosujących ozymertynib. Do meta-analizy włączono łącznie 971 pacjentów z 2 badań RCT. Grupę badaną tworzyli chorzy poddani leczeniu ozymertynibem, a grupę kontrolną – chorzy otrzymujący chemioterapię (karboplatyna / cisplatyna + pemetreksed) lub standardowe EGFR-TKI (erlotynib lub gefitynib). Ozymertynib był stosowany w ramach I linii (badanie FLAURA, N=415) lub II linii leczenia (badanie AURA3, N=556).

W meta-analizie Swarup 2018 [24] wykazano, że pacjenci leczeni ozymertynibem doświadczyli istotnie statystycznie mniej przypadków toksyczności hematologicznej, w postaci anemii, neutropenii i trombocytopenii o dużym nasileniu w porównaniu z grupą kontrolną, w której stosowano chemioterapię (karboplatyna/ cisplatyna + pemetreksed) lub standardowe EGFR-TKI (erlotynib lub gefitynib). Nie raportowano zwiększonego ryzyka wystąpienia toksyczności płucnej (kaszlu, duszności, zapalenia płuc, śródmiąższowej choroby płuc) u chorych otrzymujących ozymertynib. Z kolei, wyniki meta-analizy Thein 2018 [25] wskazały, że pacjenci leczeni ozymertynibem cechowali się istotnie wyższym ryzykiem

wystąpienia biegunki o jakimkolwiek stopniu nasilenia w porównaniu do grupy kontrolnej, niemniej ryzyko wystąpienia nudności, a także wymiotów o dużym nasileniu i wzrostu aktywności AspAT i AlAT o dużym lub jakimkolwiek nasileniu były istotnie statystycznie niższe w przypadku stosowania ozymertynibu. W odniesieniu do ryzyka biegunki o jakimkolwiek stopniu nasilenia oraz zapalenia jamy ustnej, różnice między grupami nie były statystycznie istotne. Natomiast w oparciu o wyniki meta-analizy Thein 2018 [26] wykazano, że ozymertynib zwiększać może ryzyko toksyczności sercowej, szczególnie pod względem ryzyka zawału serca oraz wydłużenia odstępu QT. W związku z czym niezbędne jest uważne monitorowanie i w przypadku pacjentów, u których pojawiają się objawy wskazujące na wystąpienie kardiotoxyczności, szybkie wdrożenie wczesnej interwencji.

Podsumowując, ozymertynib stosowany zarówno w leczeniu adjuwantowym, jak i w pierwszej i kolejnych liniach terapii niedrobnokomórkowego raka płuca charakteryzuje się dobrą tolerancją oraz korzystnym profilem bezpieczeństwa. Dodatkowo, warto zwrócić uwagę, iż analizowana interwencja, w przeciwieństwie do EGFR-TKI starszych generacji, nie łączy się z dzikim (normalnym) genem *EGFR*, co pozwala na uzyskanie lepszego profilu bezpieczeństwa, w porównaniu do standardowych leków z tej samej grupy.

8. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 2 opracowania wtórne – przeglądy systematyczne z meta-analizą: Chen i wsp., 2021 [15] oraz Jie i wsp., 2020 [16].

Ocenę metodologii przeglądów systematycznych dokonaną w skali AMSTAR 2 przedstawiono w rozdziale 14.10, natomiast szczegółowe omówienie wyników i wniosków z opracowań wtórnych zaprezentowano w rozdziale 14.5.

8.1. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ WTÓRNYCH

Celem przeglądu systematycznego z meta-analizą [Chen i wsp., 2021 \[15\]](#) była analiza efektów leczenia niedrobnokomórkowego raka płuc lekami z grupy EGFR-TKI (w tym ozymertynibem). W opracowaniu analizowano także różnice w wyniku klinicznym w oparciu o generację EGFR-TKI lub status mutacji, a wzorce nawrotów guza zbadano za pomocą analiz w podgrupach. Kryteria włączenia do meta-analizy ostatecznie spełniło siedem badań RCT, w tym jedno (badanie ADAURA) dotyczące zastosowania ozymertynibu w analizowanej populacji. Meta-analiza wykazała, iż zastosowanie ozymertynibu w porównaniu do placebo lub EGFR-TKI pierwszej generacji, w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania IB-III, z obecnością mutacji w genie *EGFR* wiąże się ze statystycznie istotnie ($p < 0,05$):

- dłuższym czasem przeżycia wolnego od choroby zarówno niezależnie od typu mutacji, jak i wśród

chorych z mutacją delecji w egzonie 19 oraz mutacją L858R;

- mniejszym ryzykiem wystąpienia wznowy w obrębie ośrodkowego układu nerwowego.

Co ważne w opisywanej meta-analizie wykazano również, iż zastosowanie ozymertynibu wiąże się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem nawrotu choroby w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, w porównaniu do leczenia gefitynibem lub erlotynibem (ozymertynib OR: 0,11 [95%CI: 0,04; 0,32]; gefitynib lub erlotynib OR: 0,95 [95%CI: 0,36; 2,49]; *p* dla niejednorodności <0,001).

W meta-analizie podkreślono również, iż już we wcześniejszych badaniach klinicznych obserwowano istotne korzyści w zakresie przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego u chorych na zaawansowanego NDRP z mutacją *EGFR*, związane z terapią ozymertynibem. Co więcej, we wcześniejszych badaniach odnotowano także, iż zastosowanie analizowanej interwencji w zaawansowanym raku płuca związane było ze zmniejszonym ryzykiem wystąpienia progresji choroby w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, w porównaniu z terapią gefitynibem lub erlotynibem.

Wyniki tej meta-analzy potwierdziły skuteczność kliniczną ozymertynibu w terapii NDRP, przy równoczesnej dobrej tolerancji leczenia.

W ramach kolejnego przeglądu systematycznego z meta-analizą [Jie i wsp., 2020 \[16\]](#) oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia adjuwantowego pacjentów z NDRP z mutacją *EGFR*, po pełnej resekcji zmian nowotworowych. Kryteria włączenia do meta-analzy ostatecznie spełniło 10 badań obejmujących 2 707 pacjentów i 6 schematów terapeutycznych:

- 3 EGFR-TKI:
 - ozymertynib;
 - erlotynib;
 - gefitynib;
- EGFR-TKI stosowane po chemioterapii;
- sama chemioterapia;
- placebo.

Uzyskane w ramach meta-analzy wyniki wykazały, że zastosowanie ozymertynibu w leczeniu pacjentów z NDRP z mutacją *EGFR*, po pełnej resekcji zmian nowotworowych, wiąże się z:

- istotnie dłuższym przeżyciem wolnym od choroby, w porównaniu z:
 - erlotynibem (ozymertynib vs erlotynib): HR: 0,4 [95% CI: 0,24; 0,66];
 - gefitynibem (ozymertynib vs gefitynib): HR: 0,42 [95%CI: 0,26; 0,67];
 - chemioterapią (ozymertynib vs chemioterapia): HR: 0,23 [95%CI: 0,15; 0,33];
 - placebo (ozymertynib vs placebo): HR: 0,17 [95%CI: 0,12; 0,24];

- brakiem istotnych różnic w zakresie przeżycia wolnego od choroby, w porównaniu z EGFR-TKI stosowanymi po chemioterapii (HR: 0,86 [95%CI: 0,42; 1,74]).

W zakresie profilu bezpieczeństwa, uzyskane w meta-analizie wyniki wskazują, iż ozymertynib cechuje się najmniejszą toksycznością, podczas gdy EGFR-TKI stosowane po chemioterapii lub sama chemioterapia charakteryzowały się najbardziej niekorzystnym profilem bezpieczeństwa.

Podsumowując, dane przedstawione w ww. opracowaniach wtórnych potwierdzają wysoką skuteczność kliniczną ozymertynibu stosowanego w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania IB-III, z obecnością mutacji w genie *EGFR*. Co istotne, wyniki przeprowadzonych meta-analiz sugerują również przewagę ozymertynibu, zarówno w zakresie wydłużenia czasu przeżycia wolnego od choroby, jak i profilu bezpieczeństwa, nie tylko względem placebo, ale także stosowanej samodzielnie chemioterapii czy innych EGFR-TKI (I lub II generacji). Wyniki uwzględnionych w niniejszym opracowaniu meta-analiz dostarczają zatem wartościowych dowodów potwierdzających zasadność stosowania ozymertynibu w leczeniu uzupełniającym chorych z analizowanej populacji.

W ramach niniejszej analizy klinicznej odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych, które dotyczyły zastosowania ozymertynibu w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania IB-III, z obecnością mutacji w genie *EGFR*.

9. DYSKUSJA

Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów, a wskaźniki 5-letnich przeżyć są bardzo niskie w porównaniu do innych nowotworów złośliwych i wynoszą około 10-13% [88]. Mimo, że schemat ten jest stosowany z intencją wyleczenia, wystąpienie nawrotu choroby u pacjentów z nowotworem we wczesnym stadium zaawansowania jest relatywnie częste, niezależnie od zastosowania pooperacyjnej chemioterapii. **Wskaźniki 5-letnich nawrotów różnią się w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu, począwszy od 45% w stadium IB do 62% oraz 76%, odpowiednio u chorych z nowotworem w stadium II oraz III [80].** W Polsce, odsetek 5-letnich przeżyć po doszczętnej resekcji mięszu płucnego wynosi ogólnie około 40%, w tym odsetek przeżyć 5-letnich chorych w nowotworem w stopniach I, II i IIIA wynosi kolejno: 60-80%, 40-50% i 15-25%. U chorych w stopniu IIIB odsetek ten wynosi około 10% [88], [105]. Z uwagi na niekorzystne rokowanie w przypadku chorych ze zdiagnozowanym rakiem płuca, szczególnie ważne jest więc poszukiwanie i wdrażanie nowych terapii, wydłużających przeżycie i poprawiających jakość życia chorych.

Jakość życia pacjentów z rakiem płuc ulega zmianom w czasie, stąd istotne znaczenie ma przeprowadzenie jej oceny przed rozpoczęciem terapii, w czasie jej trwania i po jej zakończeniu. Chorzy na raka płuca doświadczają wielu problemów, wpływających negatywnie na komfort życia, wynikających zarówno z przebiegu choroby jak i będących konsekwencją stosowanego leczenia [90]. Dlatego też, z uwagi na liczne działania niepożądane związane z klasyczną chemioterapią niezbędne jest poszukiwanie i wdrażanie terapii ukierunkowanych, które charakteryzowałyby się lepszym profilem bezpieczeństwa. W porównaniu do chemioterapii, stosowanie leczenia celowanego preparatami EGFR-TKI wiąże się z poprawą jakości życia pacjentów oraz opóźnieniem nasilenia objawów raka płuca. Dodatkowo, działania niepożądane są odmienne od działań niepożądanych chemioterapii - zwykle łagodne bądź umiarkowane, odwracalne i łatwo poddające się leczeniu objawowemu [92].

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib, tabletki powlekane) stosowanego w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania IB-III, z obecnością mutacji aktywującej w genie *EGFR*.

Praktyka kliniczna

Standardem postępowania u zdecydowanej większości chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III jest resekcja guza pierwotnego z pooperacyjną chemioterapią. W tym stadium zaawansowania nowotworu jest to postępowanie z intencją wyleczenia.

Światowe i polskie wytyczne praktyki klinicznej pozostają zgodne z zakresem zasadności:

- zastosowania adjuwantowej chemioterapii opartej na cisplatynie, najczęściej w skojarzeniu z winorelbina u chorych z nowotworem w stopniu zaawansowania II i III [80], [95], [98], [99], [100], [101], [102], [103], [104],
- rozważenia adjuwantowej chemioterapii u chorych po resekcji w stadium IB przy wielkości guza >4 cm [80], [98], [99], [101], [103].

W najnowszych wytycznych *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) [101] oraz *National Cancer Institute* (NCI) [104] opublikowanych w 2021 roku podkreślono, **że chorzy z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-IIIA z mutacją w genie *EGFR* i po radykalnej resekcji guza poddani leczeniu uzupełniającemu za pomocą ozymertynibu odnoszą korzyści kliniczne w postaci istotnego wydłużenia czasu przeżycia wolnego od choroby. W związku z powyższym, stosowanie ozymertynibu jest rekomendowane w analizowanej populacji pacjentów poddanych radykalnej resekcji nowotworu w stadium IB-IIIA, którzy otrzymali adjuwantową chemioterapię lub nie kwalifikują się do stosowania chemioterapii opartej na związkach platyny.**

Brak rekomendacji odnośnie stosowania ozymertynibu we wnioskowanym wskazaniu w wielu wytycznych postępowania terapeutycznego niedrobnokomórkowego raka płuca we wczesnym stadium zaawansowania, opublikowanych przed 2020 rokiem wynika z braku ich aktualizacji po rejestracji produktu leczniczego Tagrisso® dokonanej w grudniu 2020 roku (Stany Zjednoczone) oraz kwietniu 2021 roku (Unia Europejska).

Ponieważ wytyczne *European Society for Medical Oncology* (ESMO) opublikowane zostały w 2017 roku [80], tj. przed rejestracją ozymertynibu do stosowania w leczeniu adjuwantowym u chorych na raka płuca, preparat ten nie został w nich uwzględniony. Należy jednocześnie podkreślić, że z początkiem marca 2021 r., **jeszcze przed finalizacją europejskiej rejestracji ozymertynibu, molekuły tej przyznano najwyższą możliwą ocenę tj. wynik „A” w kategorii terapii onkologicznych prowadzących do wyleczenia według algorytmu MCBS (ang. *Magnitude of Clinical Benefit Scale*).** Oznacza to, że **stosowanie ozymertynibu cechuje się wysokim poziomem korzyści klinicznych jako terapii, której celem jest wyleczenie nowotworu [108].**

Ozymertynib jest najnowszym lekiem z grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych i pierwszym EGFR-TKI trzeciej generacji, który w badaniach przedklinicznych wykazywał zahamowanie wzrostu linii komórkowych raka płuca z mutacjami w genie *EGFR*. W przeciwieństwie do EGFR-TKI pierwszej i drugiej generacji, ozymertynib nieodwracalnie i selektywnie wiąże się ze zmutowanym *EGFR*, ale nie z prawidłowym (dzikim) genem *EGFR* [77]. Obecnie (marzec 2022) produkt leczniczy Tagrisso® (ozymertynib) jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego NFZ: B6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca ICD-10 C34”, w terapii pierwszej linii pacjentów wcześniej

Produkt leczniczy Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z obecnością mutacji w genie *EGFR*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



nie poddawanych systemowemu leczeniu z powodu miejscowo zaawansowanego lub rozlanego nowotworu płuca, u których występuje mutacja w genie *EGFR* lub w terapii drugiej linii u chorych z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia afatynibem, erlotynibem lub gefitynibem (stosowanych z powodu zaawansowanego nowotworu) z obecną mutacją T790M w genie *EGFR* [91], a więc we wskazaniu innym niż wnioskowane.

Produkt leczniczy Tagrisso® został również zarejestrowany w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w stadium zaawansowania IB-IIIA z potwierdzoną mutacją delecji w egzonie 19 lub substytucji w egzonie 21 (L858R) w genie *EGFR*.

Warto zwrócić uwagę, iż we wnioskowanym wskazaniu, ozymertynib został zarejestrowany przez *European Medicines Agency* (EMA) do stosowania w Unii Europejskiej w dniu 28 kwietnia 2021 roku. W Stanach Zjednoczonych, wskazania do stosowania ozymertynibu zostały rozszerzone o leczenie adjuwantowe przez agencję *Food and Drug Administration* (FDA) w dniu 18 grudnia 2020 roku.

Niniejszą analizę kliniczną przeprowadzono w związku z ubieganiem się przez Wnioskodawcę o finansowanie produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w analizowanym wskazaniu, w ramach proponowanego Programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) [73].

Wybór technologii alternatywnej

Ocenę efektywności klinicznej ozymertynibu we wnioskowanym wskazaniu przeprowadzono względem placebo/ obserwacji.

Dotychczas brak było zarejestrowanych terapii ukierunkowanych molekularnie wskazanych w leczeniu uzupełniającym u pacjentów z operacyjnym rakiem płuca i mutacją w genie *EGFR* - ozymertynib stanowi pierwszy i zarazem jedyny zarejestrowany preparat tego rodzaju w analizowanym wskazaniu. U wszystkich chorych w badaniu ADAURA, u których zasadne było podjęcie leczenia uzupełniającego z zastosowaniem chemioterapii, zostało ono już podjęte, co dyskwalifikuje chemioterapię z roli alternatywy dla ozymertynibu.

Dodatkowo należy zwrócić uwagę ze gdyby intencją badania ADAURA było zastąpienie chemioterapii adjuwantowej ozymertynibem wówczas zasadne byłoby porównanie się do chemioterapii. Tymczasem kryteria protokołu badania, jak również zapisy programu lekowego wyraźnie zachęcają do nie odstępowania od chemioterapii adjuwantowej („okna czasowe” w dawkowaniu), gdyż jest to uzasadniony standard postępowania niezależnie od leczenia anty *EGFR*.

Dowody naukowe dla ozymertynibu stosowanego w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania IB-III, z obecnością mutacji w genie *EGFR*

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych, zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne ADAURA [1]-[14], [110]-[112], które dotyczyło zastosowania ozymertynibu, w porównaniu do placebo, w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium IB-III⁵ u pacjentów z mutacją w genie *EGFR*, po radykalnej resekcji guza, z chemioterapią uzupełniającą (schemat terapeutyczny oparty na platynie) lub bez jej zastosowania.

Było to to eksperymentalne, randomizowane, wielośrodkowe, dwuramienne, podwójnie zaślepienie⁶ badanie fazy III przeprowadzone w układzie grup równoległych. W badaniu uczestniczyli dorośli pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III^A z centralnie potwierdzonymi mutacjami *EGFR* Ex19Del i L858R występującymi samodzielnie lub w połączeniu z innymi mutacjami *EGFR*, u których przeprowadzono całkowitą resekcję guza, z lub bez pooperacyjnej chemioterapii adjuwantowej (chemioterapia adjuwantowa, jeżeli jest podawana, powinna składać się z dubletu opartego na platynie, podawanego przez maksymalnie 4 cykle) [1]. Badanie ADAURA oceniono jako cechujące się niskim ryzykiem błędu systematycznego. W omawianym badaniu klinicznym wykorzystano podejście *superiority* do testowanej hipotezy (ze względu na porównanie z placebo).

Dodatkowo, zidentyfikowano także dwa opracowania (badania) wtórne (przeglądy systematyczne z meta-analizą), w których uwzględniono stosowanie ozymertynibu w analizowanym wskazaniu: Chen i wsp., 2021 [15]; Jie i wsp., 2020 [16].

Skuteczność i bezpieczeństwo ozymertynibu stosowanego w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania IB-III, z obecnością mutacji w genie *EGFR* – badanie ADAURA

Wyniki z zakresu przeżycia wolnego od choroby raportowane w badaniu ADAURA [1]-[14] przedstawiono zarówno dla całości populacji (tj. pacjentów z rakiem w stadium IB-III^A, niezależnie od stosowania chemioterapii), a także przeanalizowano w predefiniowanych podgrupach.

Biorąc pod uwagę subpopulację chorych z rakiem w stadium II-III^A zastosowanie ozymertynibu, w porównaniu do placebo, wiązało się ze **statystycznie istotną redukcją ryzyka wznowy choroby lub zgonu aż o 83%** (HR=0,17; 99,06% CI: 0,11; 0,26; p<0,001). Co bardzo istotne, znamienne różnice na korzyść ozymertynibu zaobserwowane zostały także w zakresie wskaźnika liczby pacjentów wolnych choroby [1], [18].

Podobnie, w populacji ogólnej (tj. pacjentów z rakiem w stadium IB-III^A) podawanie ozymertynibu, w porównaniu do placebo, **umożliwiało redukcję ryzyka nawrotu choroby lub zgonu na poziomie**

⁵ Zgodnie z 7. edycją klasyfikacji AJCC, podczas gdy w chwili obecnej obowiązuje już 8. edycja. Co wymaga podkreślenia znaczący odsetek przypadków klasyfikowanych wedle 7. edycji do stadium zaawansowania III^A, w świetle obowiązującej 8. edycji kwalifikowane jest do stadium zaawansowania III^B.

⁶ Pacjenci biorący udział w badaniu mogli zostać odślepieni w przypadku nawrotu choroby, aby określić dalszy plan leczenia, który mógł obejmować ozymertynib. Pacjenci mogli zostać odślepieni także w nagłych wypadkach medycznych w celu optymalnego zarządzania zdarzeniami niepożądanymi.

aż 80% (HR=0,20 [99,12%CI, 0,14;0,30]). Także w populacji ogólnej odnotowana została wyraźna przewaga ozymertynibu w zakresie wskaźnika liczby chorych wolnych od nowotworu [1], [18].

Co ważne, istotne korzyści kliniczne związane ze stosowaniem ozymertynibu, w porównaniu do placebo, w odniesieniu do przeżycia wolnego od choroby dotyczyła wszystkich predefiniowanych podgrup pacjentów, wydzielonych ze względu na płeć, wiek, palenie tytoniu, pochodzenie etniczne, stadium choroby, typ mutacji *EGFR* oraz stosowanie/brak stosowania chemioterapii. Niezwykle istotne są w tym przypadku szczególnie wyniki osiągnięte w subpopulacji chorych z rakiem w stadium IB, w której wykazano istotną statystycznie i klinicznie redukcję ryzyka nawrotu choroby (HR=0,39 [95% CI 0,18; 0,76]), co wskazuje na wysoką skuteczność ozymertynibu również u tych pacjentów [1], [4]. Jest to niezwykle znamienne obserwacja, ponieważ **ADAURA jest pierwszym badaniem, w którym zastosowane leczenie przyniosło korzyści kliniczne w tej subpopulacji chorych; sama chemioterapia nie wiąże się w niej bowiem z równie korzystnymi wynikami terapii.**

W badaniu ADAURA wykazano także, iż zastosowanie ozymertynibu, w porównaniu do placebo, w analizowanej populacji pacjentów **wiąże się ze statystycznie istotnie niższym ryzykiem nawrotu choroby, niezależnie od jego rodzaju/ lokalizacji.** Warto podkreślić, iż rodzajem nawrotu obserwowanym w grupie ozymertynibu relatywnie najczęściej, zarówno w populacji ogólnej, jak i wśród chorych z rakiem II-III A, była wznowa lokalna/regionalna. Przeciwną tendencję obserwowano, w grupie placebo, gdzie najczęściej występował nawrót odległy. Stanowi to ważną korzyść kliniczną związaną z terapią ozymertynibem, ponieważ wznowa ograniczona do obszarów lokalnych lub regionalnych umożliwia podjęcie leczenia i uzyskanie jego wyższej skuteczności, w porównaniu do wznowy odległej [1], [5]-[7].

Co więcej, biorąc pod uwagę jedynie wznowę choroby w ośrodkowym układzie nerwowym wykazano, iż zastosowanie ozymertynibu, w porównaniu z placebo, pozwala na **aż 82% redukcję ryzyka nawrotu choroby w OUN** (HR=0,18; 95% CI: 0,10; 0,33; p<0,001) w populacji ogólnej i **86% obniżenie ryzyka analogicznych zdarzeń w subpopulacji chorych z rakiem w stadium II-III A** (HR=0,14 [95% CI 0,07; 0,27]; p<0,0001) [1], [5]-[7].

Redukcja ryzyka wznowy w ośrodkowym układzie nerwowym stanowi niezwykle ważny rezultat, ponieważ przerzuty do OUN są częstym zjawiskiem w niedrobnokomórkowym raku płuca z mutacjami w genie *EGFR*; wiążą się one z niższymi wskaźnikami przeżywalności oraz w istotnym stopniu pogarszają jakość życia chorych, jak również zwiększają koszty leczenia, przy czym skuteczność dostępnych opcji terapeutycznych jest ograniczona [70]. Pacjenci z NDRP i przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego mają także znacząco gorsze rokowanie niż chorzy bez takich przerzutów [68]. Biorąc pod uwagę istotne pogorszenie rokowania odnotowywane u chorych z wznową choroby w obrębie ośrodkowego układu nerwowego wnioskować można, iż tak spektakularna redukcja ryzyka ich wystąpienia, jak obserwowana była w badaniu ADAURA, przyczynić się może również do istotnego

wydłużenia przeżycia całkowitego pacjentów z analizowanej populacji. Co istotne, w badaniach przedklinicznych wykazano, że w porównaniu ze standardowymi EGFR-TKI 1. i 2 generacji, ozymertynib w większym stopniu przenika przez barierę krew-mózg, co może być również szczególnie użyteczne w terapii niezwykle trudnych do leczenia przerzutów NDRP do ośrodkowego układu nerwowego [69].

Jak wspomniano wcześniej, zastosowanie ozymertynibu, w porównaniu do placebo w analizowanej populacji wiązało się z 80% redukcją w zakresie ryzyka wystąpienia wznowy choroby lub zgonu, a także 82% redukcją ryzyka nawrotu w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Dla porównania, chemioterapia zalecana standardowo w leczeniu adjuwantowym wczesnych stadiów niedrobnokomórkowego raka płuca, wykazuje 16% względną i 5,8% bezwzględną redukcję w zakresie ryzyka nawrotu lub zgonu [79], [80].

W badaniu nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego w żadnej z badanych grup (tj. wśród pacjentów przyjmujących ozymertynib, jak również placebo). W momencie odcięcia danych wyniki dotyczące tego punktu końcowego w podgrupie z chorobą w stadium II-IIIa osiągnęły dojrzałość 5,3%, a w populacji ogólnej – 4,3%, przy czym ogółem w obu wymienionych grupach wystąpiło jedynie, kolejno, 25 i 29 zgonów.

Bazując na wynikach z zakresu przeżycia całkowitego, uzyskanych do momentu odcięcia danych wykazano jednak, iż **w subpopulacji chorych z rakiem w stadium II-IIIa, jak i populacji ogólnej zastosowanie ozymertynibu wiązało się ze znamiennej redukcją ryzyka zgonu (60% redukcja ryzyka w grupie z nowotworem w stadium II-IIIa i 52% w populacji ogólnej), w porównaniu do przyjmowania placebo.** Co więcej, zaobserwowano także różnice na korzyść ozymertynibu w zakresie odsetka chorych pozostających przy życiu, zarówno w populacji ogólnej, jak i wśród chorych z rakiem w stadium II-IIIa [12]

Należy jednak zwrócić także uwagę, iż badanie ADAURA nie było zaplanowane jako cechujące się mocą wystarczającą o pełnej analizie całkowitego przeżycia [1]. Dodatkowo, warto podkreślić, iż bardzo wysoka wczesna efektywność kliniczna, jak obserwowana w przypadku Tagrisso® w analizowanym wskazaniu, może sprawić, że niezwykle trudno jest wykazać korzyści kliniczne i ekonomiczne wynikające z zastosowania nowych opcji terapeutycznych, używając istniejących ram oceny (np. przeżycia całkowitego). Stąd, jak zostało to również uwidocznione w wynikach badania ADAURA, przy często wysokiej oczekiwanej długości życia pacjentów z wczesnym nowotworem analiza przeżycia całkowitego staje się coraz mniej praktyczna [81]. Dlatego, punkty końcowe takie jak przeżycie wolne od choroby, są obecnie często włączane do kluczowych badań klinicznych, szczególnie odnoszących się do neoadjuwantowego i adjuwantowego leczenia nowotworów. Dodatkowo, należy zauważyć, iż wytyczne praktyki klinicznej, w tym prestiżowych organizacji takich jak ESMO, czy NCCN, w przypadku pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium I-IIIa zalecają terapię mającą na celu, przede wszystkim, przedłużenie czasu życia wolnego od nowotworu [80], [82]. Także w wytycznych EMA stwierdzono, że w przypadku analizowanej populacji, wzrost wskaźnika wyleczeń jest głównym celem

terapii uzupełniającej. Dodatkowo, wytyczne EMA i IQWiG zalecają wybór właśnie przeżycia wolnego od choroby (DFS) jako odpowiedniego punktu końcowego w badaniach klinicznych dla leczenia adjuwantowego [83]-[85]. Warto również podkreślić, iż hazard względny dla DFS na poziomie 0,2 odnotowany przy zastosowaniu Tagrisso® w badaniu ADAURA przekracza próg (tj. 0,3008) potrzebny do przewidywania znaczących korzyści w zakresie przeżycia całkowitego, wyznaczony na podstawie analizy przeprowadzonej w oparciu o wyniki dotychczasowych badań uwzględniających populację pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III A [1].

W badaniu ADAURA analizowano także jakość życia chorych. Wyjściowe wyniki w domenach zdrowia fizycznego oraz psychicznego były porównywalne w ramionach ozymertynibu i placebo; wyniki w obu ramionach były także tylko nieznacznie niższe od średnich wyników w populacji ogólnej. Należy zauważyć, iż jakość życia związana ze zdrowiem utrzymywała się podczas leczenia ozymertynibem, bez żadnych klinicznie znaczących różnic między ramionami badania. Wyniki te pozostawały także spójne w poszczególnych domenach wyróżnianych w ramach kwestionariusza SF-36 [10]. Oznacza to, iż **zastosowanie analizowanej interwencji, wraz z potencjalną toksycznością, nie wpłynęło na pogorszenie jakości życia chorych, w porównaniu do braku leczenia (placebo/ obserwacja).**

Bezpieczeństwo ozymertynibu stosowanego w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania IB-III, z obecnością mutacji w genie *EGFR*

Ozymertynib był ogólnie dobrze tolerowany przez pacjentów i cechował się korzystnym profilem bezpieczeństwa. Do najczęściej zgłaszanych w grupie badanej zdarzeń niepożądanych należały biegunka, zanieczyszczenie, suchota skóry, świąd, kaszel i zapalenie jamy ustnej, podczas gdy wśród chorych przyjmujących placebo były to biegunka i kaszel. Pomimo, iż zastosowanie ozymertynibu, w porównaniu do placebo, wiązało się ze statystycznie istotnie wyższym ryzykiem wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, a także zdarzeń potencjalnie związanych z zastosowanym leczeniem, warto zauważyć, iż odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3. był ogólnie niski w obu ramionach badania (ozymertynib: 20,2%; placebo: 13,4%). Wskazuje to, iż **większość zdarzeń niepożądanych zgłoszonych w badaniu miała nasilenie łagodne lub umiarkowane. Co więcej, brak było statystycznie istotnych różnic pomiędzy ramionami badania w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych** [1].

Opisany w badaniu ADAURA profil bezpieczeństwa ozymertynibu jest zgodny z dotychczas obserwowanym profilem występowania zdarzeń niepożądanych [1], [18]-[21], [23].

Wyniki opracowań wtórnych

Wyniki opracowań wtórnych Chen i wsp., 2021 [15]; Jie i wsp., 2020 [16] wskazują na znaczącą skuteczność kliniczną ozymertynibu stosowanego w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza

u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania IB-III, z obecnością mutacji w genie *EGFR*.

Meta-analiza przeprowadzona w ramach opracowania Chen i wsp., 2021 [15] wykazała, iż zastosowanie ozymertynibu, w porównaniu do placebo, w analizowanej populacji pacjentów, wiąże się ze statystycznie **istotnie dłuższym czasem przeżycia wolnego od choroby zarówno niezależnie od typu mutacji, jak i wśród chorych z mutacją delecji w egzonie 19 oraz mutacją L858R, jak również z mniejszym ryzykiem wystąpienia wznowy w obrębie ośrodkowego układu nerwowego**. Co ważne, **w opracowaniu odnotowano również, iż ryzyko nawrotu w obrębie mózgu po leczeniu ozymertynibem było istotnie niższe niż w przypadku leczenia gefitynibem lub erlotynibem**.

Podobnie, uzyskane w ramach meta-analizy Jie i wsp., 2020 [16] wyniki wykazały, że zastosowanie ozymertynibu w leczeniu pacjentów z NDRP z mutacją *EGFR*, po pełnej resekcji zmian nowotworowych, **wiąże się z istotnie dłuższym przeżyciem wolnym od choroby, w porównaniu z: erlotynibem, gefitynibem, chemioterapią oraz placebo**. Co więcej, w zakresie profilu bezpieczeństwa, uzyskane w meta-analizie wyniki wskazują, iż ozymertynib cechuje się najmniejszą toksycznością spośród wymienionych powyżej aktywnych terapii.

Jakość metodologiczną uwzględnionych w Analizie opracowań (badań) wtórnych oceniono w skali AMSTAR 2. Uzyskały one ocenę niską ([15]), lub krytycznie niską ([16]).

Możliwość przełożenia efektów uzyskanych w badaniach włączonych do Analizy klinicznej na efektywność praktycznej ozymertynibu w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania IB-III, z obecnością mutacji w genie *EGFR*

Populacja pacjentów analizowana w badaniu ADAURA [1]-[14] w bardzo wysokim stopniu odpowiada wnioskowanej populacji chorych kwalifikowanych do leczenia ozymertynibem w ramach proponowanego programu lekowego [73]. W badaniu uczestniczyli bowiem pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-IIIA z centralnie potwierdzonymi mutacjami *EGFR* Ex19Del i L858R występującymi samodzielnie lub w połączeniu z innymi mutacjami *EGFR*, u których przeprowadzono całkowitą resekcję guza, z lub bez pooperacyjnej chemioterapii adjuwantowej.

Należy podkreślić, że w trakcie trwania badania ADAURA, uległa zmianie klasyfikacja stopnia zaawansowania nowotworów według *American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control (AJCC/UICC)*. Do badania ADAURA byli włączani pacjenci z nowotworami w stadium zaawansowania IB, II, IIIA, zgodnie z kryteriami 7. edycji klasyfikacji, natomiast obecnie obowiązuje 8. edycja (opublikowana w roku 2016).

Zgodnie z obowiązującą już 8. edycja klasyfikacji zaawansowania raka płuca:

- część pacjentów z nowotworem w stadium zaawansowania IB w momencie włączenia do badania ADAURA, zgodnie z najnowszym systemem byłaby sklasyfikowana jako IB lub IIA,
- część pacjentów z nowotworem w stadium zaawansowania IIIA w momencie włączenia do badania ADAURA, zgodnie z najnowszym systemem byłaby sklasyfikowana jako IIIA lub IIIB [66].

Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Tagrisso dotyczy stadiów IB-III A według 7. edycji, co przekłada się na stadia IB-IIIB w nowej, 8. edycji.

Należy podkreślić, że nadrzędnym kryterium względem stopnia zaawansowania jest kwalifikacja do zabiegu radykalnej resekcji, co znajduje odzwierciedlenie w wytycznych klinicznych PTOK oraz 8. edycji klasyfikacji AJCC. W związku z powyższym, **chorzy na NDRP w stadium zaawansowania IIIC oraz część chorych w stadium IIIB nie kwalifikuje się do zabiegu radykalnej resekcji mięszu płucnego**, a tym samym **nie zostaną oni zakwalifikowani do wnioskowanego programu lekowego** [73]. Stąd też, **doprecyzowanie kryterium stadium zaawansowania IB-IIIB nie wpłynie na zakres analiz.**

Z kolei, delecja w eksonie 19. lub substytucja w eksonie 21. stanowią około 90% wszystkich mutacji w genie *EGFR*, a inne typy mutacji EGFR stanowią pojedyncze przypadki, często występujące u danego pacjenta łącznie z mutacjami najczęstszymi (tj. Ex19del oraz L858R). Co istotne, w grupie badanej ww. mutacje potwierdzono łącznie u 99,7% pacjentów, a w grupie kontrolnej u wszystkich zrandomizowanych chorych (100%).

Biorąc pod uwagę powyższe można uznać, że populacja oceniana w badaniu ADAURA odpowiada w bardzo wysokim stopniu docelowej populacji pacjentów, która może odnieść największe korzyści ze stosowania ozymertynibu w analizowanym wskazaniu, a jej reprezentatywność należy ocenić bardzo wysoko.

Uwzględniając stadium zaawansowania nowotworu oraz rodzaj mutacji w genie *EGFR*, wnioskowana populacja w proponowanym programie lekowym pozostaje tożsama z populacją w której oceniano efekty kliniczne ozymertynibu w badaniu ADAURA.

Dawka ozymertynibu w badaniu ADAURA [1]-[14] była zgodna z dawkowaniem wskazanym w ChPL Tagrisso® [18]. Dodatkowo, leczenie ozymertynibem lub placebo w ramach omawianego badania rozpoczęto bezpośrednio (do 2 dni) po randomizacji i do 10 (chorzy bez chemioterapii) lub 26 tygodni (pacjenci, u których stosowano chemioterapię) po leczeniu chirurgicznym, co zgodne jest z warunkami włączenia do programu lekowego proponowanego przez Wnioskodawcę [73].

Pacjenci kontynuowali leczenie aż do nawrotu choroby, momentu spełnienia kryterium przerwania leczenia lub zakończenia leczenia, przy czym maksymalny zaplanowany czas trwania terapii wynosił 3

lata. Spektakularna skuteczność ozymertynibu obserwowana w badaniu ADAURA spowodowała, iż niezależny komitet monitorowania danych zlecił ujawnienie jego rezultatów dwa lata wcześniej niż było to pierwotnie planowane. Co ważne, pacjenci i badacze pozostają jednak zaślepieni w zakresie indywidualnego przydziału leczenia, dlatego przyszłe wyniki nadal będą pochodzić z zaślepionego badania klinicznego. Oznacza to także, iż przedwczesne odślepienie badania nie ma negatywnego wpływu na wiarygodność jego wyników.

Biorąc pod uwagę powyższe, reprezentatywność interwencji w badaniu ADAURA [1]-[14] należy ocenić wysoko.

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że prawdopodobieństwo uzyskania określonego efektu leczenia w praktyce do obserwowanego w uwzględnionych w niniejszym opracowaniu badaniach klinicznych jest bardzo wysokie, ze względu na bardzo wysoką reprezentatywność populacji jak i wysoką reprezentatywność interwencji.

W zidentyfikowanym badaniu klinicznym oceniano istotne klinicznie punkty końcowe oraz ich surogaty (przyjęte w praktyce klinicznej, których związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi jest dobrze udokumentowany w literaturze naukowej) z zakresu skuteczności klinicznej jak i profilu bezpieczeństwa, takie jak m.in.: czas przeżycia wolny od choroby – DFS, wskaźnik przeżycia wolnego od choroby, występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym zdarzeń ogółem, jak również o poszczególnych stopniach nasilenia, a także zdarzeń ciężkich. Co istotne, oceniano także wpływ leczenia na jakość życia pacjentów związaną ze zdrowiem (kwestionariusz SF-36) [1]-[14], [111].

Ozymertynib będący nieodwracalnym inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR trzeciej generacji, o dobrej penetracji i aktywności w OUN, stosowany w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania IB-III, z obecnością mutacji w genie *EGFR* pozwala na uzyskanie u pacjentów z chorobą w stadium II–IIIA 83% zmniejszenia ryzyka nawrotu choroby lub zgonu, w porównaniu z pacjentami randomizowanymi do grupy otrzymującej placebo. Wynik ten był także spójny z uzyskanym we predefiniowanych podgrupach. Na uwagę zasługuje dłuższe przeżycie wolne od choroby w grupie ozymertynibu w porównaniu z placebo obserwowane w subpopulacji chorych z rakiem w stadium IB. Jest to kluczowe, ponieważ ADAURA jest pierwszym badaniem klinicznym, w którym zaobserwowano tak znamienne korzyści z leczenia adjuwantowego również w tej grupie pacjentów. Ponadto w populacji ogólnej (stadium IB–IIIA) zaobserwowano 80% zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby lub zgonu u pacjentów leczonych ozymertynibem w porównaniu z placebo.

W momencie odcięcia danych, nawroty choroby w grupie ozymertynibu obserwowane były rzadko, a ich relatywnie najczęstszym rodzajem była wznowa lokalna/ regionalna. Jest to istotne, ponieważ, w przeciwieństwie do nawrotu odległego, jest to rodzaj wznowy

umożliwiający podjęcie skutecznego leczenia, w tym chirurgicznego. Ponadto eksploracyjna analiza nawrotów w ośrodkowym układzie nerwowym wykazała 82% i 86% zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby OUN lub zgonu w ramieniu ozymertynibu w porównaniu z placebo kolejno w populacji ogólnej i chorych z rakiem II-III A.

Pomimo, iż wyniki z zakresu przeżycia całkowitego w momencie odcięcia danych miały niski poziom dojrzałości, uzyskane wyniki sugerują, że leczenie ozymertynibem może zapewnić poprawę całkowitego przeżycia pacjentów, w porównaniu z placebo.

Co ważne, leczenie ozymertynibem nie miało negatywnego wpływu na jakość życia chorych, która przez cały okres badania utrzymywała się na porównywalnym poziomie jak w grupie placebo.

Profil bezpieczeństwa ozymertynibu był zgodny z wcześniejszymi badaniami i doświadczeniem po wprowadzeniu analizowanej interwencji do obrotu. Należy zauważyć, że większość zdarzeń niepożądanych nie była ciężka, miała łagodne lub umiarkowane nasilenie i nie prowadziła do przerwania leczenia.

Należy także podkreślić, iż Tagrisso® jest pierwszym lekiem, którego zastosowanie dało tak wysoką korzyść w zakresie przeżycia wolnego od choroby w obszarze raka płuca. Co więcej, uzyskane w kluczowym badaniu klinicznym ADAURA wyniki pozwalają wnioskować, iż zastosowanie analizowanej interwencji w leczeniu adjuwantowym pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III A, z mutacją *EGFR*, przyczynia się nie tylko do zredukowania ryzyka wznowy miejscowej, ale także ryzyka wystąpienia przerzutów, w tym nawrotów odległych, ze szczególnym uwzględnieniem ośrodkowego układu nerwowego, a tym samym - progresji do terminalnego stadium choroby.

Warto także zwrócić uwagę, iż skuteczność kliniczna ozymertynibu doceniona została na arenie międzynarodowej. W lipcu 2020 roku otrzymał on bowiem amerykańskie oznaczenie przełomowej terapii w leczeniu uzupełniającym wczesnego, niedrobnokomórkowego raka płuc, które przyznane zostało na podstawie bezprecedensowych wyników badania ADAURA. Dodatkowo w październiku 2020 roku ozymertynib otrzymał od amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków *Priority Review*, ze względu na znaczną korzyść wykazaną w badaniu ADAURA.

Pomimo postępu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca, z mutacjami w obrębie genu *EGFR*, wyniki terapii wciąż pozostają niezadowolające, a wskaźniki przeżycia są znacznie niższe niż w przypadku innych typów nowotworów. Refundacja analizowanej

interwencji umożliwi więc pacjentom dostęp do nowej, niezwykle skutecznej, a nawet dającej szansę całkowitego wyleczenia, opcji terapeutycznej i pozwoli odpowiedzieć na niezaspokojone potrzeby dorosłych chorych po radykalnej resekcji guza, z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania IB-III, z obecnością mutacji w genie *EGFR*. Raz jeszcze należy także podkreślić bezprecedensowe wyniki kluczowego badania klinicznego, wskazujące na unikalną skuteczność ozymertynibu we wnioskowanej populacji pacjentów.

10. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ

Ograniczenia analizy klinicznej

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie poniżej opisanych ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania niniejszej analizy klinicznej. Niemniej jednak warto zaznaczyć, że wyniki przedstawione w ramach niniejszego opracowania stanowią najlepsze dostępne dane z zakresu efektywności klinicznej analizowanej interwencji.

Podstawowe ograniczenia, które mogą wpływać na stopień niepewności uzyskanych wyników i wyciągniętych wniosków są następujące:

- brak dostępnych badań o niższej wiarygodności (nierandomizowanych) uwzględniających zastosowanie ozymertynibu w analizowanej populacji;
- brak dostępnych badań przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej uwzględniających zastosowanie ozymertynibu w analizowanej populacji;
- brak dostępnych badań nieopublikowanych/ w toku uwzględniających zastosowanie ozymertynibu w analizowanej populacji.

Ograniczenia badania ADAURA:

- wyniki dotyczące całkowitego przeżycia były niedojrzałe w czasie przeprowadzenia analizy; co ważne, pacjenci i badacze pozostają zaślepieni względem przydziału do grup badania, a obserwacja jest w toku, w celu przygotowania raportu obejmującego bardziej dojrzałą ocenę przeżycia całkowitego;
- 64% pacjentów uwzględnionych w każdym z ramion badania stanowili chorzy o pochodzeniu azjatyckim;
- spektakularna skuteczność ozymertynibu obserwowana w badaniu ADAURA spowodowała, iż niezależny komitet monitorowania danych zlecił ujawnienie jego rezultatów dwa lata wcześniej niż było to pierwotnie planowane; co ważne, pacjenci i badacze pozostają jednak zaślepieni w zakresie indywidualnego przydziału leczenia, dlatego przyszłe wyniki nadal będą pochodzić z zaślepionego badania klinicznego; oznacza to także, iż przedwczesne odślepienie badania nie ma negatywnego wpływu na wiarygodność jego wyników.

Ograniczenia opracowań (badań) wtórnych

- badanie Jie i wsp., 2020 [16] przedstawione zostało jedynie w formie abstraktu konferencyjnego.

11. WNIOSKI KOŃCOWE

- I.** Zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne ADAURA [1]-[14], które dotyczyło zastosowania ozymertynybu, w porównaniu do placebo, w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium IB-III A u pacjentów z mutacją w genie *EGFR*, po radykalnej resekcji guza, z chemioterapią uzupełniającą (schemat terapeutyczny oparty na platynie) lub bez jej zastosowania.
- II.** W subpopulacji chorych z nowotworem w stadium II-III A zastosowanie ozymertynybu w porównaniu do placebo wiąże się z:
- redukcją o 83% ryzyka nawrotu choroby lub zgonu (HR=0,17; 99,06% CI: 0,11; 0,26; $p<0,001$);
 - większym odsetkiem pacjentów wolnych od choroby, który w ramieniu ozymertynybu wynosił 97% po 12 miesiącach, 90% po 24 miesiącach i 78% po 36 miesiącach w porównaniu z odpowiednio 61%, 44% i 28% pacjentów wśród chorych przyjmujących placebo;
 - redukcją o 60% ryzyka zgonu (HR=0,40; 95% CI: 0,18; 0,89; $p=0,0244$);
 - większym odsetkiem pacjentów żyjących (oszacowano na podstawie krzywych Kaplan-Meiera), który wśród chorych w grupie ozymertynybu wynosił 100,0% po 24 miesiącach i 91,7% po 36 miesiącach, w porównaniu z odpowiednio 92,6% i 89,0% pacjentów w ramieniu placebo;
 - redukcją o 86% ryzyka nawrotu choroby w obrębie ośrodkowego układu nerwowego lub zgonu; HR=0,14; 95% CI: 0,07; 0,27; $p<0,0001$);
 - większym odsetkiem pacjentów wolnych od nawrotu choroby w OUN (oszacowano na podstawie krzywych Kaplan-Meiera), który w grupie badanej oraz kontrolnej wynosił odpowiednio: 98,8% i 79,7% w 24. miesiącu badania.
- III.** W populacji ogólnej (pacjenci z rakiem w stadium IB-III A) terapia z zastosowaniem ozymertynybu, w porównaniu do placebo, wiąże się z:
- redukcją o 80% ryzyka nawrotu choroby lub zgonu (HR=0,20; 99,06% CI: 0,15; 0,27; $p<0,0001$),
 - większym odsetkiem pacjentów wolnych od choroby, który w ramieniu ozymertynybu wynosił on 97% po 12 miesiącach, 89% po 24 miesiącach i 79% po 36 miesiącach, a w grupie placebo odpowiednio 69%, 52% i 40%;
 - istotnie statystycznie niższym ryzykiem nawrotu choroby, niezależnie od rozpatrywanego rodzaju wznowy, tj.:
 - nawrotu choroby lub zgonu;
 - nawrotu choroby niezależnie od lokalizacji;
 - nawrotu lokalnego/regionalnego;
 - nawrotu odległego;

- v. nawrotu lokalnego/regionalnego i odległego;
 - vi. nawrotu w obrębie ośrodkowego układu nerwowego;
 - vii. nawrotu w obrębie ośrodkowego układu nerwowego lub zgonu;
 - d. redukcją o 52% ryzyka zgonu (HR=0,48; 95% CI: 0,23; 1,02; p=0,0553);
 - e. większym odsetkiem pacjentów żyjących (oszacowano na podstawie krzywych Kaplan-Meiera), który w ramieniu ozymertynibu wynosił 99,6% po 24 miesiącach i 93,9% po 36 miesiącach, a wśród chorych stosujących placebo było to, odpowiednio, 94,7% i 91,8%;
 - f. redukcją o 82% ryzyka nawrotu choroby w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) lub zgonu; HR=0,18; 95% CI: 0,10; 0,33; p<0,0001);
 - g. większym odsetkiem pacjentów wolnych od nawrotu choroby w OUN, który w ramieniu ozymertynibu wynosił 98% po 24 miesiącach w porównaniu z 85% pacjentów w grupie placebo.
- IV.** Przewagę na korzyść ozymertynibu względem placebo, w odniesieniu do przeżycia wolnego od choroby obserwowano we wszystkich predefiniowanych subpopulacjach pacjentów, niezależnie od płci, wieku, statusu palenia tytoniu, pochodzenia etnicznego, stadium choroby, typu mutacji *EGFR* oraz uprzedniego zastosowania chemioterapii adjuwantowej. Na szczególną uwagę zasługują wyniki w grupie chorych ze stadium IB. Wykazano w niej bowiem istotną statystycznie i klinicznie redukcję ryzyka nawrotu choroby (HR=0,39 [95% CI 0,18; 0,76]), co wskazuje na wysoką skuteczność ozymertynibu u tych pacjentów. Badanie ADAURA jest pierwszą próbą kliniczną, w której wykazano korzyści kliniczne zastosowanego leczenia w tej subpopulacji chorych; sama chemioterapia nie wiąże się bowiem z równie zadowalającymi wynikami.
- V.** Zaobserwowano, iż jakość życia związana ze zdrowiem pozostawała stabilna podczas leczenia ozymertynibem, nie wykazując klinicznie znaczących różnic względem stosowania placebo [10]. Świadczy to, iż terapia ozymertynibem, wraz z potencjalną toksycznością, nie powoduje pogorszenia jakości życia chorych, w porównaniu do braku aktywnego leczenia (placebo/ obserwacja).
- VI.** Ozymertynib cechuje się dobrą ogólną tolerancją i korzystnym profilem bezpieczeństwa. Obserwowane zdarzenia/ działania niepożądane w większości cechowały się nasileniem łagodnym lub umiarkowanym i nie prowadziły do przerwania leczenia. Generalnie, profil bezpieczeństwa ozymertynibu obserwowany w badaniu ADAURA był zgodny z wcześniejszymi badaniami i doświadczeniem po wprowadzeniu ocenianej interwencji do obrotu.
- VII.** Wyniki odnalezionych meta-analiz potwierdzają, iż ozymertynib stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną oraz wykazuje przewagę zakresie efektywności klinicznej nad EGFR-TKI I i II generacji oraz względem chemioterapii, w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania IB-III, z obecnością mutacji w genie *EGFR* [15], [16].

VIII. W dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa ozymertynibu potwierdzono bardzo dobrą tolerancję leku, a do najczęściej raportowanych działań/zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia należą: biegunka, wysypka, suchość skóry, zanokcica oraz zapalenie jamy ustnej, przy czym zdecydowana większość obserwowanych zdarzeń charakteryzuje się 1. lub 2. stopniem nasilenia [18]-[21], [23].

Podsumowując, ozymertynib należący do grupy nieodwracalnych inhibitorów kinazy tyrozynowej *EGFR* trzeciej generacji, charakteryzujący się dobrą penetracją i aktywnością w OUN, stosowany w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania IB-III, z obecnością mutacji w genie *EGFR*, w porównaniu do placebo, pozwala na uzyskanie istotnej, statystycznie jak i klinicznie, redukcji ryzyka nawrotu choroby lub zgonu wśród pacjentów w stadium raka II-III, jak i w populacji ogólnej (stadium IB-III). Co bardzo ważne, klinicznie istotną korzyść ze stosowania ozymertynibu w zakresie przeżycia wolnego od choroby obserwowano również we wszystkich wstępnie zdefiniowanych podgrupach, w tym, co niezwykle ważne, w subpopulacji chorych z rakiem w stadium IB. ADAURA jest pierwszym badaniem klinicznym, w którym zaobserwowano tak znamienne korzyści z leczenia adjuwantowego w tej grupie pacjentów. Biorąc pod uwagę spektakularne wyniki terapii opartej na ocenianej interwencji wnioskować można zatem, iż zastosowanie ozymertynibu wiązać się będzie ze znaczącym wydłużeniem życia pacjentów z analizowanej populacji, a nawet dawać szansę ich całkowitego wyleczenia.

Ponadto, w badaniu ADAURA wykazano także zmniejszenie ryzyka wznowy w obrębie ośrodkowego układu nerwowego lub zgonu w wyniku zastosowania ozymertynibu względem placebo. Jest to niezwykle istotny wynik, który potwierdza, iż znaczące korzyści kliniczne związane ze stosowaniem ozymertynibu wśród pacjentów z analizowanej populacji, wykraczają poza, opisane powyżej, przedłużenie czasu przeżycia wolnego od choroby.

Co więcej, zastosowanie analizowanej interwencji oraz jej ewentualna toksyczność, nie wpływają na pogorszenie jakości życia chorych, w porównaniu do braku aktywnego leczenia (placebo/ obserwacja). Ozymertynib cechuje się przy tym dobrą tolerancją i korzystnym profilem bezpieczeństwa.

Biorąc pod uwagę, iż wyniki leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca, z mutacjami w genie *EGFR* wciąż pozostają niezadowolające, a wskaźniki przeżycia są znacząco niższe w porównaniu innych nowotworów, refundacja analizowanej interwencji umożliwi chorym dostęp do nowej opcji terapeutycznej i pozwoli odpowiedzieć na ich niezaspokojone. Co szczególnie ważne, jak wnioskować można w oparciu o wyniki kluczowego badania klinicznego, analizowana interwencja cechuje się niespotykaną dotąd skutecznością, a nawet dawać może szansę całkowitego wyleczenia. Ponownie warto więc zwrócić uwagę na bezprecedensowe wyniki badania ADAURA, wskazujące na unikalną skuteczność ozymertynibu we wnioskowanej populacji pacjentów.

12. BIBLIOGRAFIA

Badania RCT – ADAURA

- [1] Wu YL, Tsuboi M, He J i wsp. Osimertinib in Resected *EGFR*-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Oct 29;383(18):1711-1723. doi: 10.1056/NEJMoa2027071. https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2027071?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20pubmed. (czerwiec 2021).
- [2] Wu YL, Herbst RS, Mann H i wsp. ADAURA: Phase III, Double-blind, Randomized Study of Osimertinib Versus Placebo in *EGFR* Mutation-positive Early-stage NDRP After Complete Surgical Resection. *Clin Lung Cancer.* 2018 Jul;19(4):e533-e536. doi: 10.1016/j.clc.2018.04.004. [https://www.clinical-lung-cancer.com/article/S1525-7304\(18\)30086-X/fulltext](https://www.clinical-lung-cancer.com/article/S1525-7304(18)30086-X/fulltext). (czerwiec 2021).
- [3] Herbst R, Wu Y, Mann H i wsp. P2. 04-006 ADAURA: PhIII, Double-Blind, Randomized Study of Osimertinib vs Placebo in *EGFR* Mutation-Positive NDRP Post-Tumor Resection. *Journal of Thoracic Oncology.* 2017;12(11):S2399-S2400.
- [4] Wu Y, John T, Grohe C i wsp. OA06. 04 Postoperative Chemotherapy Use and Outcomes from ADAURA: Osimertinib as Adjuvant Therapy for Resected *EGFR* Mutated NDRP. *Journal of Thoracic Oncology.* 2021;16(3):S113-S114. [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(21\)00334-8/abstract](https://www.jto.org/article/S1556-0864(21)00334-8/abstract). (czerwiec 2021).
- [5] Tsuboi M, Wu YL, He J i wsp. 356MO Osimertinib adjuvant therapy in patients (pts) with resected *EGFR*-mutated (*EGFRm*) NDRP (ADAURA): Central nervous system (CNS) disease recurrence. *Annals of Oncology.* 2020;31:S1378. [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)42840-6/abstract](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)42840-6/abstract). (czerwiec 2021).
- [6] Tsuboi M, Wu YL, He J i wsp. LBA1 Osimertinib adjuvant therapy in patients (pts) with resected *EGFR* mutated (*EGFRm*) NDRP (ADAURA): Central nervous system (CNS) disease recurrence. *Annals of Oncology.* 2020;31:S1142-S1215. <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-virtual-congress-2020/osimertinib-adjuvant-therapy-in-patients-pts-with-resected-EGFR-mutated-EGFRm-NDRP-adaura-central-nervous-system-cns-disease-recurrence>. (czerwiec 2021).
- [7] Tsuboi, M., Wu, Y. L., He, J., i wsp.(2020). LBA1 Osimertinib adjuvant therapy in patients (pts) with resected *EGFR* mutated (*EGFRm*) NDRP (ADAURA): Central nervous system (CNS) disease recurrence. *Annals of Oncology*, 31, 31 (suppl_4): S1142-S1215. <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-virtual-congress-2020/osimertinib-adjuvant-therapy-in-patients-pts-with-resected-EGFR-mutated-EGFRm-NDRP-adaura-central-nervous-system-cns-disease-recurrence>. (czerwiec 2021).
- [8] Herbst RS, Tsuboi M, John T. Osimertinib as adjuvant therapy in patients (pts) with stage IB–IIIA *EGFR* mutation positive (*EGFRm*) NDRP after complete tumor resection: ADAURA. *Journal of Clinical Oncology.* 2020;38(18_suppl). https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.18_suppl.LBA5. (czerwiec 2021).
- [9] John T, Herbst R, Tsuboi M i wsp. Osimertinib as adjuvant therapy in patients with stage IB–IIIA *EGFR* mutation-positive (*EGFRm*) NDRP after complete tumour resection: ADAURA. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology.* 2020;16(S8), 58–107.
- [10] Majem M, Goldman J, John T, Grohe C i wsp. OA06. 03 Patient-Reported Outcomes from ADAURA: Osimertinib as Adjuvant Therapy in Patients with Resected *EGFR* Mutated (*EGFRm*) NDRP. *Journal of Thoracic Oncology.* 2021;16(3):S112-S113. [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(21\)00333-6/fulltext](https://www.jto.org/article/S1556-0864(21)00333-6/fulltext). (czerwiec 2021).
- [11] Protokół badania ADAURA dostarczony przez Zamawiającego (data on file).
- [12] Global Reimbursement Dossier (GRD) for osimertinib (Tagrisso®) in patients with Stage IB-IIIa epidermal growth factor receptor mutation positive (*EGFRm*) non-small-cell lung cell (NSCLC). Dostarczone przez Zamawiającego.
- [13] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02511106>. (czerwiec 2021).
- [14] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-000662-65/PL>. (czerwiec 2021).

Opracowania (badania) wtórne

- [15] Chen RL, Sun LL, Cao Y i wsp. Adjuvant *EGFR*-TKIs for Patients With Resected *EGFR*-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis of 1,283 Patients. *Front Oncol.* 2021;11:629394. Published 2021 Apr 12. doi:10.3389/fonc.2021.629394. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8071858/>. (czerwiec 2021).

- [16] Jie GL, Lu HL, Liu SY i wsp. 359P The role of adjuvant targeted therapy for postoperative *EGFR* mutant non-small cell lung cancer: A network meta-analysis. *Annals of Oncology*. 2020;31:S1379. <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2820%2942843-1>. (czerwiec 2021).

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

EMA

- [17] Plan Zarządzania ryzykiem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/tagrisso-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf. (czerwiec 2021).
- [18] Charakterystyka Produktu Leczniczego Tagrisso®.
- [19] Przegląd wiedzy na temat leku Tagrisso i uzasadnienie udzielenia Pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w UE: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/tagrisso-epar-medicine-overview_pl.pdf. (czerwiec 2021).
- [20] Raport oceniający: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tagrisso-h-c-4124-ii-0019-epar-assessment-report-variation_en.pdf. (czerwiec 2021).

FDA

- [21] Ulotka i pozytywna opinia FDA: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/208065s021lbl.pdf, <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-osimertinib-adjuvant-therapy-non-small-cell-lung-cancer-EGFR-mutations>. (czerwiec 2021).
- [22] October - December 2018 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) (<https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/october-december-2018-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse>). (czerwiec 2021).

Lareb

- [23] <https://www.lareb.nl/en/databank/result?formGroup=&atc=L01EB04&drug=TAGRISSO+%28OSIMERTINIB%29>. (czerwiec 2021).

Inne opracowania

- [24] Swarup S, Thein K, Ball S, i wsp. Osimertinib-Related Hematological and Pulmonary Toxicities in Advanced NDRP Patients: Combined Analysis of Phase III Trials. *Journal of Thoracic Oncology*. 2018; 13(10):S902. [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(18\)32611-X/abstract](https://www.jto.org/article/S1556-0864(18)32611-X/abstract). (czerwiec 2021).
- [25] Thein K, Swarup S, Ball S, i wsp. Risk of Gastrointestinal and Hepatic Toxicities in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Treated with Osimertinib. *Journal of Thoracic Oncology*. 2018; 13(10):S904. [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(18\)32618-2/abstract](https://www.jto.org/article/S1556-0864(18)32618-2/abstract). (czerwiec 2021).
- [26] Thein K, Swarup S, Ball S, i wsp. Incidence of cardiac toxicities in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with osimertinib: a combined analysis of two phase III randomized controlled trials. *Annals of Oncology*. 2018; 29(8): viii493-viii547. (<https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-2018-congress/Incidence-of-cardiac-toxicities-in-patients-with-advanced-non-small-cell-lung-cancer-treated-with-osimertinib-a-combined-analysis-of-two-phase-III-randomized-controlled-trials>). (czerwiec 2021).

Badania/ opracowania wykluczone z Analizy Klinicznej

Ozymertynib w opisywanym przypadku zastosowany został dopiero po nawrocie choroby po drugiej segmentomii płuca

- [27] Shimizu K, Nakazawa S, Mogi A i wsp. Segmentectomy of the left superior segment (S⁶) 4 years after segmentectomy of the left dorsobasal segment (S¹⁰). *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018 Mar;155(3):1302-1304. doi: 10.1016/j.jtcvs.2017.08.119.

Nieodpowiednia populacja – pacjenci z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego, brak informacji dotyczących resekcji oraz stadium zaawansowania nowotworu

- [28] Zhao B, Wang Y, Wang Y i wsp. Efficacy and safety of therapies for *EGFR*-mutant non-small cell lung cancer with brain metastasis: an evidence-based Bayesian network pooled study of multivariable survival analyses. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(14):14244-14270. doi:10.18632/aging.103455

Analizowana interwencja nie została zastosowana na odpowiednim etapie terapii – ozymertynib zastosowano jako IV linię leczenia farmakologicznego, po wystąpieniu nawrotu choroby i przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego

[29] Zheng Y, Zhou M, Arulananda S i wsp. Management of non-small cell lung cancer with resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor: case discussion. *J Thorac Dis.* 2020;12(3):159-164. doi:10.21037/jtd.2020.01.65

Nieodpowiednia populacja – brak informacji dotyczących resekcji oraz stadium zaawansowania nowotworu

[30] Rossi A, Muscarella LA, Di Micco C i wsp. Pharmacokinetic drug evaluation of osimertinib for the treatment of non-small cell lung cancer. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology.* 2017;13(12):1281–1288.

Brak uwzględnienia analizowanej interwencji

[31] Cheng H, Li XJ, Wang XJ i wsp. A meta-analysis of adjuvant *EGFR*-TKIs for patients with resected non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2019 Nov;137:7-13. doi: 10.1016/j.lungcan.2019.08.002.

Opracowanie wtórne bez cech przeglądu systematycznego

[32] Friedlaender A, Addeo A, Russo A i wsp. Targeted Therapies in Early Stage NDRP: Hype or Hope?. *Int J Mol Sci.* 2020;21(17):6329. Published 2020 Aug 31. doi:10.3390/ijms21176329

[33] Yoneda K, Imanishi N, Ichiki Y i wsp. Treatment of Non-small Cell Lung Cancer with *EGFR*-mutations. *J UOEH.* 2019;41(2):153-163. doi: 10.7888/juoeh.41.153.

[34] Jiang T, Su C, Ren S i wsp. A consensus on the role of osimertinib in non-small cell lung cancer from the AME Lung Cancer Collaborative Group. *J Thorac Dis.* 2018;10(7):3909-3921. doi:10.21037/jtd.2018.07.61

[35] Osimertinib Called "Home Run" for *EGFR*-Mutant NDRP. (2020). *Cancer Discovery.* doi:10.1158/2159-8290.cd-nb2020-053.

[36] Lemmon C, Pennell NA. Use of adjuvant *EGFR* tyrosine kinase inhibitors in early stage *EGFR*-mutant non-small cell lung cancer: is the evidence strong enough?. *J Thorac Dis.* 2020;12(9):5042-5045. doi:10.21037/jtd-20-1817.

[37] Andrews Wright NM, Goss GD. Third-generation epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for the treatment of non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res.* 2019;8(Suppl 3):S247-S264. doi:10.21037/tlcr.2019.06.01.

[38] Breadner D, Raphael J. One step too far in the right direction: The Society for Translational Medicine 2019 consensus on postoperative management of *EGFR*-mutant lung cancer. *J Thorac Dis.* 2020;12(9):5046-5049. doi:10.21037/jtd-2020-51.

[39] Gridelli C, Casaluce F. The adjuvant regimen for resected *EGFR* mutated patients: the "same-for-all-therapy" or not?. *Ann Transl Med.* 2020;8(18):1195. doi:10.21037/atm-20-3170.

[40] Fiorelli A, Vitiello F, Morgillo F i wsp. Adjuvant treatment with *EGFR* TKI in resected non-small cell lung cancer with *EGFR* mutation: all that glitters is not gold!. *Ann Transl Med.* 2020;8(18):1199. doi:10.21037/atm.2020.04.57.

[41] Tanaka F, Yoneda K, Takenaka M. Postoperative management for non-small cell lung cancer harboring *EGFR* mutations. *J Thorac Dis.* 2020;12(8):4556-4560. doi:10.21037/jtd-2020-45.

[42] Roviello G, Imperatori M, Aieta M i wsp. Adjuvant treatment for *EGFR*-mutated non-small cell lung cancer: do we have a major breakthrough?. *J Thorac Dis.* 2018;10(Suppl 18):S2114-S2118. doi:10.21037/jtd.2018.06.114.

[43] Shen P, Zhong W. Adjuvant *EGFR* TKI therapy for resectable non-small cell lung cancer: new era for personalized medicine. *J Thorac Dis.* 2018;10(3):1364-1369. doi:10.21037/jtd.2018.03.97.

[44] Tazza M, Metro G. Adjuvant treatment of non-small cell lung cancer: focus on targeted therapy. *J Thorac Dis.* 2017;9(10):4064-4069. doi:10.21037/jtd.2017.08.130.

[45] Sabari JK, Chaft JE. Have adjuvant tyrosine kinase inhibitors lost their shine?. *Ann Transl Med.* 2016;4(15):285. doi:10.21037/atm.2016.07.18.

[46] Russo A, Franchina T, Ricciardi GR i wsp. A decade of *EGFR* inhibition in *EGFR*-mutated non small cell lung cancer (NDRP): Old successes and future perspectives. *Oncotarget.* 2015;6(29):26814-26825. doi:10.18632/oncotarget.4254.

[47] Stinchcombe TE. Recent advances in the treatment of non-small cell and small cell lung cancer. *F1000Prime Rep.* 2014;6:117. Published 2014 Dec 1. doi:10.12703/P6-117

Badanie uwzględnia zastosowanie analizowanej interwencji przed przeprowadzeniem resekcji zmiany/ interwencji chirurgicznej (neoadjuwantowo)

[48] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04816838?term=osimertinib+AND+non-small+cell+lung+cancer+AND+%28resected+OR+resection%29&draw=2&rank=4>

- [49] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04351555?term=osimertinib+AND+non-small+cell+lung+cancer+AND+%28adjuvant+OR+adjuvant%29&draw=2&rank=3>
- [50] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02824952?term=osimertinib+AND+non-small+cell+lung+cancer+AND+%28adjuvant+OR+adjuvant%29&draw=2&rank=4>
- Niewłaściwa populacja
- Pacjenci z rakiem w stopniu IIIB i wyższych, w tym z rakiem przerzutowym
- [51] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-001834-82/PL>
- [52] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-000650-61/FR>
- [53] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03586453>
- [54] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02841579>
- Pacjenci z nabytą opornością na EGFR-TKI pierwszej lub drugiej generacji (np. afatynib, erlotynib, gefitynib) po początkowej korzyści
- [55] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-005121-21/DE#F>
- Pacjenci z progresją po leczeniu wcześniejszej linii z zastosowaniem inhibitora kinazy kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu
- [56] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-004628-39/IT>
- Niewłaściwa linia leczenia – brak informacji dotyczących wcześniejszego leczenia chirurgicznego
- [57] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-001863-21/DK#E>
- [58] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-004734-28/NL>
- [59] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-002694-11/PL>
- Brak analizy w podgrupach/ wyodrębnienia wyników dla analizowanej interwencji
- [60] Balolong-Garcia JC, Pandey JGP. 358P Adjuvant tyrosine kinase inhibitors in non-squamous non-small cell lung cancer with *EGFR* driver mutations: An updated meta-analysis of randomized trials. *Annals of Oncology*. 2020;31:S1379. <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2820%2942842-X>.
- Abstrakt do badania ADAURA, w którym nie przedstawiono wyników dla punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa, a jedynie dane dotyczące odsetka pacjentów z poszczególnymi mutacjami *EGFR*, podlegających skринingowi przed włączeniem do badania
- [61] Tsuboi T, Herbst RS, John T i wsp. Frequency of epidermal growth factor receptor (*EGFR*) mutations in stage IB-IIIa *EGFR* mutation positive non-small cell lung cancer (NDRP) after complete tumour resection. *Annals of oncology*, 2019, 30, v589-
- [62] Reck M, Tsuboi M, Herbst RS i wsp. Frequency of epidermal growth factor receptor (*EGFR*) mutations in stage IB-IIIa *EGFR* mutation positive non-small-cell lung cancer (NDRP) after complete tumour resection. *Oncology Research and Treatment* 2020 43 Supplement 1 (125-).
- Publikacje wykorzystane w części opisowej**
- [63] Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; www.aotm.gov.pl, listopad 2018.
- [64] Collaboration Cochrane. *Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions*. 2011.03. wersja 5.1.0.
- [65] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- [66] Analiza Problemu Decyzyjnego (APD) Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania Ib-III z potwierdzoną mutacją w genie *EGFR* opracowana przez Centrum HTA OTM Sp. z o.o., Sp. komandytowa.
- [67] Analiza kliniczna (AK). Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją T790M w genie *EGFR* opracowana przez Centrum HTA OTM Sp. z o.o., Sp. Komandytowa.

- https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/040/AW/40_AW_OT.4231.6.2021_Tagrisso_AKL.pdf. (czerwiec 2021).
- [68] Liao BC, Lin CC, Yang JCH. Treating brain metastases in non-small cell lung cancer patients: what have we learnt from pharmaceutical recent clinical trials? *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2018; 19(8): 851-864.
- [69] Ballard P, Yates JW, Yang Z i wsp. Preclinical Comparison of Osimertinib with Other *EGFR*-TKIs in *EGFR*-Mutant NDRP Brain Metastases Models, and Early Evidence of Clinical Brain Metastases Activity. *Clin Cancer Res*. 2016; 22(20):5130-5140. <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/22/20/5130.long>. (lipiec 2021).
- [70] Peters S, Bixelius C, Munk V, Leigh N. The impact of brain metastasis on quality of life, resource utilization and survival in patients with non-small-cell lung cancer. *Cancer Treat Rev*. 2016;45:139-162.
- [71] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. *Med Prakt*. 2008.
- [72] Shea BJ, Reeves BC, Wells G i wsp. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008. <https://www.bmj.com/content/358/bmj.j4008>. (czerwiec 2021).
- [73] Propozycja programu lekowego dla ozymertynibu.
- [74] Zhang W, Wei Y, Yu D, i wsp. Gefitinib provides similar effectiveness and improved safety than erlotinib for advanced nonsmall cell lung cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(16):e0460. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5916648/>. (lipiec 2021).
- [75] Kutkowska J, Porębska I, Rapak A. Niedrobnokomórkowy rak płuca – mutacje, celowane i skojarzone terapie. *Postepy Hig Med Dosw (online)*, 2017; 71: 431-445.
- [76] Potempa M, Jonczyk P, Zalewska-Ziob M. Molekularne uwarunkowania raka płuca. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2014, tom 10, nr 4: 199-211.
- [77] Bulbul A, Husain H. First-Line Treatment in *EGFR* Mutant Non-Small Cell Lung Cancer: Is There a Best Option? *Front Oncol*. 2018;8:94. doi: 10.3389/fonc.2018.00094. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5932412/>. (lipiec 2021).
- [78] Planchard D, Popat S, Kerr K, i wsp. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 29 (suppl 4): 192-237.
- [79] Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV i wsp. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol*. 2008 Jul 20;26(21):3552-9. doi: 10.1200/JCO.2007.13.9030.
- [80] Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M i wsp. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NDRP): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;1;28(suppl_4):iv1-iv21. doi: 10.1093/annonc/mdx222.
- [81] Harbeck N, Schneeweiss A, Thuss-Patience P i wsp. Neoadjuvant and adjuvant end-points in health technology assessment in oncology. *Eur J Cancer*. 2021 Apr;147:40-50. doi: 10.1016/j.ejca.2021.01.006.
- [82] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Version 5.2021; <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1450>. (czerwiec 2021).
- [83] EMA Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 2017. <https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-anticancer-medicinal-products-man>. (czerwiec 2021).
- [84] IQWiG. General methods v5.0, 2017. <https://www.iqwig.de/en/about-us/methods/methods-paper/>. (czerwiec 2021).
- [85] Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H i wsp. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol*. 2019 Feb 10;37(5):423-438. doi: 10.1200/JCO.18.01160.
- [86] Krzakowski M, Jassem J [red.] Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia. [w] Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 - aktualizacja 17.05.2019. https://journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu/article/view/63212/47594. (lipiec 2021).
- [87] Dylewska M, Mikułowska M, Nowak S, Falkiewicz B. Rak płuca w Polsce – perspektywa społeczna i medyczna 2016. Warszawa, listopad 2016.
- [88] Gajewski P [red.]. *Interna Szczeklika. Medycyna Praktyczna* 2020.
- [89] Krajowy Rejestr Nowotworów <http://onkologia.org.pl/>. (czerwiec 2021).

- [90] Kruk A, Książek J. Analiza jakości życia chorych operowanych na raka płuca. *Problemy Pielęgniarstwa* 2017; 25(3) : 161-167.
- [91] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2022 roku.
- [92] Raport „Straty ekonomiczne i koszty leczenia nowotworów płuc w Polsce” przygotowany na zamówienie Polskiej Grupy Raka Płuca, 2018.
- [93] Obraz raka płuca w Polsce. Leczenie farmakologiczne dziś i jutro. HealthQuest. Warszawa. Styczeń 2016.
- [94] Raport – sytuacja pacjenta z nowotworem płuca – aktualne wyzwania. Warszawa, Styczeń 2020.
- [95] Krzakowski M, Jassem J, Antczak A, i wsp. Cancer of the lung, pleura and mediastinum. *Oncol Clin Pract* 2019; 15. https://journals.viamedica.pl/oncology_in_clinical_practice/article/view/59629/48254. (lipiec 2021).
- [96] Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *Journal of Clinical Oncology* 2008;26:3552-9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK75047/>. (lipiec 2021).
- [97] Chouaid C, Danson S, Andreas S i wsp. Adjuvant treatment patterns and outcomes in patients with stage IB-IIIA non-small cell lung cancer in France, Germany, and the United Kingdom based on the LuCaBIS burden of illness study. *Lung Cancer* 2018;124:310-316. <https://www.lungcancerjournal.info/action/showPdf?pii=S0169-5002%2818%2930503-8>. (lipiec 2021).
- [98] Lung cancer: diagnosis and management. NICE guideline [NG122] Published: 28 March 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng122>. (lipiec 2021).
- [99] Majem M, Juan O, Insa A i wsp. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). *Clinical and Translational Oncology* 2019; 21: 3–17. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6339680/> (lipiec 2021).
- [100] Wauters I, Robays J, Verleye L, i wsp. Small Cell and Non-Small Cell Lung Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-up. Good Clinical Practice (GCP) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2013. KCE Reports 206. D/2013/10.273/56. https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_206_lung_cancer.pdf. (lipiec 2021).
- [101] Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL i wsp. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 2.2021. Featured Updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2021;19(3):254–266. <https://jncn.org/view/journals/jncn/19/3/article-p254.xml?print&ArticleBodyColorStyles=Full%20HTML>. (lipiec 2021).
- [102] Kris MG, Gaspar LE, Chaft JE, i wsp. Adjuvant Systemic Therapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stage I to IIIA Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancers: American Society of Clinical Oncology/Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2017; 35:2960-2974.
- [103] Cancer Council Australia. Guidelines: Lung cancer/Treatment/Non small-cell/Summary of recommendations. https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Lung_cancer/Treatment/Non_small-cell/Summary_of_recommendations#Levels_of_evidence_and_grades_for_recommendations. (czerwiec 2021).
- [104] National Cancer Institute; <https://www.cancer.gov/types/lung/hp/non-small-cell-lung-treatment-pdq> (czerwiec 2021).
- [105] Krawczyk P, Ramlau R, Chrostowska-Wynimko J i wsp. The efficacy of EGFR gene mutation testing in various samples from non-small cell lung cancer patients: a multicenter retrospective study. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015; 141: 61-68. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4282872/>. (czerwiec 2021).
- [106] Barta JA, Powell CA, Wisnivesky JP. Global Epidemiology of Lung Cancer. *Annals of Global Health*. 2019; 85(1): 8, 1-16. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6724220/>. (czerwiec 2021).
- [107] Zhang Y-L, Yuan J-Q, Wang K-F, et al. The prevalence of EGFR mutation in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2016;7:78985-78993. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5346692/>. (czerwiec 2021).
- [108] <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-241-1> (czerwiec 2021).
- [109] Amin MB, Edge S, Greene F, i wsp. *AJCC Cancer Staging Manual 8th Edition*: Springer International Publishing, 2017. <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21388> (czerwiec 2021).

Publikacje zidentyfikowane w czasie aktualizacji przeglądu systematycznego baz danych w marcu 2022 r.Badania włączone do Analizy klinicznej

- [110] Cheema PK, Heeg B, Dyer M, i wsp. 1165P Modelling long-term survival outcomes in patients with stage (stg) IB–IIIA

EGFR-mutated NSCLC from the ADAURA trial. *Annals of Oncology* 2021 32 Supplement 5: S936-S937.

- [111] Majem M, Goldman JW, John T, i wsp. Health-Related Quality of Life Outcomes in Patients with Resected Epidermal Growth Factor Receptor-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer who underwent Adjuvant Osimertinib in the phase III ADAURA trial. *Clin Cancer Res* 2022: 1-11.
- [112] Li F, Zhao Y, Zhong R, i wsp. No benefit of chemotherapy in Osimertinib-treated postoperative non-small cell lung cancer patients. *Translational lung cancer research* 2021, 10(8): 3689-3693.

Badania/ opracowania wykluczone z Analizy klinicznej

- [113] Occhipinti M, Ferrara R, Imbimbo M, i wsp. Adjuvant epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKIs) for the treatment of people with resected stage I to III non-small-cell lung cancer and EGFR mutation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2022, Issue 3. Art. No.: CD015140.
- [114] Lim JU, Yeo CD. Update on adjuvant therapy in completely resected NSCLC patients. *Thorac Cancer*. 2022 Feb;13(3):277-283.
- [115] Chaft JE, Shyr Y, Sepesi B, Forde PM. Preoperative and Postoperative Systemic Therapy for Operable Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2022 Feb 20;40(6):546-555.
- [116] Belluomini L, Riva ST, Simbolo M, i wsp. Anticipating EGFR Targeting in Early Stages of Lung Cancer: Leave No Stone Unturned. *Cells*. 2021 Oct 7;10(10):2685.
- [117] Lemmon C, Zabor EC, Pennell NA. Modeling the cost-effectiveness of adjuvant osimertinib in resected EGFR-mutant non-small cell lung cancer patients. *Journal of clinical oncology*, 2021, 39(15 SUPPL).
- [118] Koch AL, Vellanki PJ, Drezner N, i wsp. FDA Approval Summary: osimertinib for adjuvant treatment of surgically resected non-small cell lung cancer, a collaborative Project Orbis review. *Clinical cancer research*, 2021.
- [119] Ortega-Franco A, Rafee S. ADAURA: The Splash of Osimertinib in Adjuvant EGFR-Mutant Non-small Cell Lung Cancer. *Oncol Ther* 2022 Mar 16.
- [120] Lee C-S, Milone M, Seetharamu N. Osimertinib in egfr-mutated lung cancer: A review of the existing and emerging clinical data. [In Process] *OncoTargets and Therapy* 2021 14 (4579-4597).
- [121] Kian W, Roisman LC, Dudnik J, i wsp. 1173P Induction osimertinib in EGFR-mutant stage IIIA/B NSCLC. *Annals of Oncology* 2021 32 Supplement 5 (S941-).
- [122] Schmid S, Garcia M, Hueniken K, I wsp. FP01.03 Prevalence, Treatment Patterns and Long-Term Clinical Outcomes of Patients with EGFR Positive Resected Stage IB-III A NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology* 2021 16:10 Supplement (S945-).
- [123] Neri F, Felizardo M, Lopes T, I wsp. P46.01 Progression After Targeted-therapy – An EGFR Case Report. *Journal of Thoracic Oncology* 2021 16:10 Supplement (S1093-).
- [124] Garcia M, Schmid S, Hueniken K, i wsp. P48.05 Is Relapse-Free Survival at 2-Years an Appropriate Surrogate for Overall Survival at 5-Years in EGFR-mutated Resected NSCLC? *Journal of Thoracic Oncology* 2021 16:10 Supplement (S1107-S1108).
- [125] Shintani H, Oura S, Yamaguchi T, Makimoto S. Bone Metastasis of Non-Small-Cell Lung Cancer Showing Pathological Complete Response to Osimertinib Monotherapy. *Case Reports in Oncology* 2021 14:3 (1876-1881).

13. SPIS TABEL I SCHEMATÓW

Spis tabel

Tabela 1. Predefiniowane kryteria zawarte w protokole włączenia badań do analizy klinicznej, określone na podstawie schematu PICOS.....	18
Tabela 2. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badania pierwotne, opracowania (badania) wtórne, badania nieopublikowane, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo), dotyczących stosowania ozymertynybu (produktu leczniczego Tagrisso®) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium IB-III u pacjentów z mutacją w genie <i>EGFR</i> , po radykalnej resekcji guza, z chemioterapią uzupełniającą lub bez jej zastosowania.	31
Tabela 3. Opis metodyki badania ADAURA [1]-[14].	35
Tabela 4. Skuteczność kliniczna ozymertynybu względem placebo; czas przeżycia wolny od choroby (ocena badacza) – subpopulacja pacjentów z rakiem w stadium II – IIIA.....	39
Tabela 5. Skuteczność kliniczna ozymertynybu względem placebo; odsetek pacjentów z przeżyciem wolnym od choroby po 12, 24 i 36 miesiącach (ocena badacza) – subpopulacja pacjentów z rakiem w stadium II – IIIA [18].....	39
Tabela 6. Skuteczność kliniczna ozymertynybu względem placebo; czas przeżycia wolny od choroby (ocena badacza) – populacja ogólna.	41
Tabela 7. Skuteczność kliniczna ozymertynybu względem placebo; odsetek pacjentów z przeżyciem wolnym od choroby po 12, 24 i 36 miesiącach (ocena badacza) – populacja ogólna [18].	41
Tabela 8. Skuteczność kliniczna ozymertynybu względem placebo; przeżycie wolne od choroby (ocena badacza) – analiza w podgrupach [1].	42
Tabela 9. Skuteczność kliniczna ozymertynybu względem placebo; wskaźnik przeżycia wolnego od choroby (ocena badacza) po 24 miesiącach; wskaźniki przeżycia wolnego od choroby, % [95% CI] [1].	43
Tabela 10. Skuteczność kliniczna ozymertynybu względem placebo; przeżycie wolne od choroby (analiza w podgrupie stosującej uprzednio chemioterapię uzupełniającą bądź nie) [4].....	44
Tabela 11. Skuteczność kliniczna ozymertynybu względem placebo; nawrót choroby lub zgon – subpopulacja pacjentów z rakiem w stadium II – IIIA [12].	46
Tabela 12. Skuteczność kliniczna ozymertynybu względem placebo; wznowa choroby [1].....	48
Tabela 13. Skuteczność kliniczna ozymertynybu względem placebo; czas przeżycia wolnego od choroby związanej z ośrodkowym układem nerwowym (ocena badacza).	50
Tabela 14. Skuteczność kliniczna ozymertynybu względem placebo; przeżycie wolne od choroby związanej z ośrodkowym układem nerwowym po 24 miesiącach (ocena badacza).	50
Tabela 15. Skuteczność kliniczna ozymertynybu względem placebo; przeżycie całkowite w stadium II-IIIa [1], [12].	52
Tabela 16. Skuteczność kliniczna ozymertynybu względem placebo; przeżycie całkowite w stadium IB-IIIa [12].	53
Tabela 17. Skuteczność kliniczna ozymertynybu względem placebo; jakość życia związana ze zdrowiem (kwestionariusz SF-36) [10].....	55
Tabela 18. Skuteczność kliniczna ozymertynybu względem placebo; jakość życia związana ze zdrowiem (kwestionariusz SF-36) – wyniki dla poszczególnych domen komponentu fizycznego i psychicznego, skorygowana średnia zmiana względem wartości wyjściowej [95%CI] [10].	55
Tabela 20. Profil bezpieczeństwa ozymertynybu względem placebo; zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia nasilenia [1]*.	58
Tabela 21. Profil bezpieczeństwa ozymertynybu względem placebo; zdarzenia niepożądane stopnia 3 zgodnie z CTCAE [1]*....	60
Tabela 22. Profil bezpieczeństwa ozymertynybu względem placebo; zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z zastosowanym leczeniem [1]*.	60
Tabela 23. Profil bezpieczeństwa ozymertynybu względem placebo; ciężkie zdarzenia niepożądane [1]*.....	61
Tabela 24. Profil bezpieczeństwa ozymertynybu względem placebo; przerwy w dawkowaniu, zmniejszenie dawki i przerwanie udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych [1]*.....	62

Tabela 25. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) stosowanego w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania IB-III, z obecnością mutacji w genie <i>EGFR</i>	98
Tabela 26. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: <i>PubMed</i> , <i>Embase</i> oraz <i>Cochrane</i> , dla produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) stosowanego w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (data ostatniego wyszukiwania: 25.06.2021 roku).	99
Tabela 27. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych, dla zastosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (data ostatniego wyszukiwania: 25.06.2021 roku).	101
Tabela 28. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej w oparciu o pełne teksty.....	104
Tabela 29. Charakterystyka badań dotyczących zastosowania ozymertynibu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium IB-IIIa u pacjentów z mutacją w genie <i>EGFR</i> , po radykalnej resekcji guza i ewentualnej chemioterapii uzupełniającej.	106
Tabela 30. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania ADAURA [1]-[14] (przedstawiono w oparciu o dane zawarte w referencji [1].	114
Tabela 31. Metody przeprowadzenia i wyniki przeglądów systematycznych z meta-analizą, dotyczących zastosowania ozymertynibu (produkt leczniczy Tagrisso®, tabletki powlekane) stosowanego w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania IB-III, z obecnością mutacji w genie <i>EGFR</i>	116
Tabela 32. . Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych ADAURA, FLAURA i AURA ^a [18].....	122
Tabela 33. Zidentyfikowane istotne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w czasie stosowania produktu leczniczego Tagrisso® wraz z proponowanym podejściem prewencyjnym [17].....	135
Tabela 34. Podsumowanie ogólnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania ozymertynibu w dawce 80 mg z badania FLAURA oraz badań I-III fazy (badania AURA, populacja uwzględniona w analizie bezpieczeństwa) [20].	139
Tabela 35. Podsumowanie najważniejszych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania ozymertynibu w dawce 80 mg z badania FLAURA oraz badań I-III fazy (badania AURA) [20].	140
Tabela 36. Działania niepożądane odnotowane u ≥10% pacjentów stosujących preparat Tagrisso® (ozymertynib) w badaniu o akronimie ADAURA [®] [21].....	145
Tabela 37. Nieprawidłowości w parametrach laboratoryjnych, nasilone względem wartości początkowej, odnotowane u ≥20% pacjentów stosujących preparat Tagrisso® (ozymertynib) w badaniu o akronimie ADAURA [21].	147
Tabela 38. Działania niepożądane odnotowane u ≥10% pacjentów stosujących preparat Tagrisso® (ozymertynib) w badaniu o akronimie FLAURA* [21][21].....	148
Tabela 39. Nieprawidłowości w parametrach laboratoryjnych, nasilone względem wartości początkowej, odnotowane u ≥20% pacjentów stosujących preparat Tagrisso® (ozymertynib) w badaniu o akronimie FLAURA* (I linia leczenia NDRP) [21].	149
Tabela 40. Działania niepożądane odnotowane u ≥10% pacjentów stosujących preparat Tagrisso® (ozymertynib) w badaniu o akronimie AURA3* (II linia leczenia NDRP) [21][21].	150
Tabela 41. Nieprawidłowości w parametrach laboratoryjnych, nasilone względem wartości początkowej, odnotowane u ≥20% pacjentów stosujących Tagrisso® (ozymertynib) w badaniu o akronimie AURA3 (II linia leczenia NDRP).	151
Tabela 42. Działania/ zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem ozymertynibu, zgłoszone bezpośrednio do bazy <i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i> do dnia 22.06.2021 [23].	153
Tabela 43. Czas do pierwszej i drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub zgonu (populacja ogólna; FAS) [12].	156
Tabela 44. Podsumowanie pierwszej i drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (populacja ogólna, FAS) [12].	157
Tabela 45. Przeżycie wolne od progresji choroby (populacja ogólna, FAS) [12].....	158
Tabela 46. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie ADAURA [1]-[14].....	159
Tabela 47. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2*.	159

Tabela 48. Charakterystyka innych skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.	160
Tabela 49. Klasyfikacja doniesień naukowych*.	163
Tabela 50. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [64].	163
Tabela 51. Formularz do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2*[72].	164
Tabela 52. Formularz ekstrakcji danych z badań.	166

Spis schematów

Schemat 1. Schemat przebiegu badania ADAURA. CT: tomografia komputerowa; NDRP: niedrobnokomórkowy rak płuc; <i>EGFR</i> : receptor naskórkowego czynnika wzrostu; *Lub wcześniej w przypadku nawrotu choroby, decyzji pacjenta, ciąży, poważnej niezgodności z protokołem badania, trudnej do opanowania toksyczności lub wystąpienia owrzodzenia rogówki, śródmiąższowej choroby płuc lub wydłużenia odstępu QTc z objawami poważnej arytmii.	34
Schemat 2. Diagram selekcji opracowań wtórnych i badań pierwotnych (zgodny z PRISMA) dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ozymertynibu (produkt leczniczy Tagrisso®, tabletki powlekane) stosowanego w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania IB-III, z obecnością mutacji w genie <i>EGFR</i>	103

Spis wykresów

Wykres 1. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od choroby w subpopulacji pacjentów z rakiem w stadium II-IIIa [1].	40
Wykres 2. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od choroby w populacji pacjentów z rakiem w stadium IB-IIIa [1]. ..	42
Wykres 3. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od choroby w obrębie ośrodkowego układu nerwowego [1]	51
Wykres 4. Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące czasu przeżycia całkowitego pacjentów w stadium choroby II-IIIa [1]	52
Wykres 5. Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące czasu przeżycia całkowitego pacjentów w stadium choroby IB-IIIa [12].	54

14. ANEKS

14.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

Przeprowadzono przeszukanie medycznych baz danych odnośnie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib, tabletki powlekane) stosowanego w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania IB-III, z obecnością mutacji w genie *EGFR*.

Przeszukanie baz danych przeprowadzono, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [63] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań [65]. W procesie przeszukiwania wybranych medycznych baz danych użyto słów kluczowych pogrupowanych w zależności od obszaru znaczeniowego. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (ang. *Medical Subject Reading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*). W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych AND oraz OR (operatory logiki Boole'a) oraz uwzględniono filtry. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle dwie osoby (██████████), ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – ██████████). Stopień zgodności między analitykami wynosił około 98%. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 24-25.06.2021 (data ostatniego przeszukania: 25.06.2021 roku / aktualizacja: 28.03.2022 r.). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

W pierwszej kolejności poszukiwano istniejących już, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA) oraz przeglądów systematycznych w bazach: *Medline*, *Embase*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz w *Cochrane Library*. Następnie poszukiwano badań pierwotnych w bazach: *Medline*, *Embase* oraz w *Cochrane Library*. Doniesień naukowych (badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych) szukano także w innych, niż *Medline*, *Embase* i *Cochrane Library*, naukowych bazach danych. Dodatkowo, pierwotnych badań klinicznych poszukiwano również w referencjach odnalezionych opracowań.

14.1.1. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

Przeszukano podstawowe naukowe bazy danych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase*, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *Database of Abstracts of Reviews of Effects*, *Health Technology Assessment Database* oraz *Cochrane Central Register of Controlled Trials*) w celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dotyczących ozymertynibu (produkt leczniczy *Tagrisso*[®], tabletki powlekane) stosowanego w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania IB-III, z obecnością mutacji w genie *EGFR*.

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane przy przeszukaniu głównych medycznych baz danych: *Medline*, *Embase*, *Cochrane Library*, w celu zidentyfikowania opracowań (badań) wtórnych (przeглядów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA czy analiz zbiorczych) oraz pierwotnych badań klinicznych.

W strategii wyszukiwania nie uwzględniono rodzaju mutacji w genie *EGFR*, a badania odpowiadające analizowanej populacji wyodrębniano na etapie selekcji zidentyfikowanych publikacji. Aby umożliwić przeprowadzenie jak najszerszego wyszukiwania i o możliwie największej czułości zdecydowano o niestosowaniu ograniczeń wyszukiwania co do rodzaju komparatora. Podczas wyszukiwania zrezygnowano również z limitów związanych z rodzajem punktów końcowych.

Tabela 24. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla produktu leczniczego *Tagrisso*[®] (ozymertynib) stosowanego w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania IB-III, z obecnością mutacji w genie *EGFR*.

Słowa kluczowe	
Problem zdrowotny (populacja)	<i>non-small cell lung cancer OR non small cell lung cancer OR non-small-cell lung cancer OR nonsmall cell lung cancer OR NDRP OR non-small cell lung carcinoma OR non-small cell lung carcinomas OR non small cell lung carcinoma OR non small cell lung carcinomas OR non-small-cell lung carcinoma OR non-small-cell lung carcinomas OR non small cell bronchial cancer OR non small cell bronchial carcinoma OR non small cell pulmonary cancer OR non small cell pulmonary carcinoma OR lung adenocarcinoma</i>
AND	
Interwencja wnioskowana – ozymertynib (produkt leczniczy <i>Tagrisso</i>[®])	<i>osimertinib OR Tagrisso OR azd 9291 OR azd9291 OR azd-9291 OR mereletinib</i>
AND	
Interwencje opcjonalne (komparatory)	<i>Nie stosowano ograniczeń do rodzaju komparatora – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie dużej czułości</i>
AND	
Linia leczenia/ miejsce w strategii terapeutycznej	<i>adjuvant OR adiuvant</i>
AND	

Produkt leczniczy Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z obecnością mutacji w genie *EGFR*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Słowa kluczowe	
Punkty końcowe	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.</i>
AND	
Metodyka badania [opracowania (badania) wtórne]	<i>Baza PubMed: Meta-Analysis, Review, Systematic Reviews; Baza Embase: Humans, Meta-Analysis, Systematic Review; Baza Cochrane: Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Database of Abstracts of Reviews of Effects, Technology Assessment ("word variations have been searched") [all text]</i>
Metodyka badania [pierwotne badania kliniczne]	<i>Baza PubMed: Clinical Trial, Clinical Study, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports; Observational study; Baza Embase: Humans, AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; Baza Cochrane: Cochrane Central Register of Controlled Trials ("word variations have been searched") [all text]</i>
AND	
Język	<i>English, Polish</i>

Strategia i wyniki wyszukiwania zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 25. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: PubMed, Embase oraz Cochrane, dla produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) stosowanego w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (data ostatniego wyszukiwania: 25.06.2021 r./ aktualizacja: 28.03.2022 r.).

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
Problem zdrowotny (populacja)				
#1	<i>non-small cell lung cancer OR non small cell lung cancer OR non-small-cell lung cancer OR nonsmall cell lung cancer^{1,3} 'non-small cell lung cancer'/exp OR 'non-small cell lung cancer' OR ('non small' AND ('cell'/exp OR cell) AND ('lung'/exp OR lung) AND ('cancer'/exp OR cancer)) OR 'non small cell lung cancer'/exp OR 'non small cell lung cancer' OR (non AND small AND ('cell'/exp OR cell) AND ('lung'/exp OR lung) AND ('cancer'/exp OR cancer)) OR 'non-small-cell lung cancer'/exp OR 'non-small-cell lung cancer' OR ('non small cell' AND ('lung'/exp OR lung) AND ('cancer'/exp OR cancer)) OR 'nonsmall cell lung cancer' OR (nonsmall AND ('cell'/exp OR cell) AND ('lung'/exp OR lung) AND ('cancer'/exp OR cancer))²</i>	92 936	207 489	15 627
#2	<i>NDRP^{1,2,3}</i>	15	24	3
#3	<i>non-small cell lung carcinoma OR non-small cell lung carcinomas OR non small cell lung carcinoma OR non small cell lung carcinomas OR non-small-cell lung carcinoma OR non-small-cell lung carcinomas^{1,3} 'non small' AND cell AND lung AND carcinoma OR ('non small' AND cell AND lung AND carcinomas) OR (non AND small AND cell AND lung AND carcinoma) OR (non AND small AND cell AND lung AND carcinomas) OR ('non small cell' AND lung AND carcinoma) OR ('non small cell' AND lung AND carcinomas)²</i>	72 610	50 305	15 308
#4	<i>non small cell bronchial cancer OR non small cell bronchial carcinoma^{1,3} non AND small AND cell AND bronchial AND cancer OR (non AND small AND cell AND bronchial AND carcinoma)²</i>	51 972	3 653	224
#5	<i>non small cell pulmonary cancer OR non small cell pulmonary carcinoma OR lung adenocarcinoma^{1,3} non AND small AND cell AND pulmonary AND cancer OR (non AND small AND cell AND pulmonary AND carcinoma) OR (lung AND adenocarcinoma)²</i>	113 457	112 115	3 480
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	136 445	240 865	16 937
Interwencja wnioskowana (ozymertynib)				
#7	<i>Osimertinib^{1,3}</i>	1 907	5 506	327

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
	'osimertinib'/exp OR osimertinib ²			
#8	Tagrisso ^{1,2,3}	1 918	190	17
#9	azd 9291 OR azd9291 OR azd-9291 ^{1,3} azd AND 9291 OR azd9291 OR 'azd 9291' ^e	1 971	719	45
#10	Mereletinib ^{1,2,3}	2	26	1
#11	#7 OR #8 OR #9 OR #10	1 982	5 554	334
Linia leczenia/ miejsce w strategii terapeutycznej				
#12	adjuvant OR adjuvant	380 517	334 623	35 879
Interwencja wnioskowana + problem zdrowotny + linia leczenia/ miejsce w strategii terapeutycznej – opracowania wtórne				
#13	#6 AND #11 AND #12	58	245	44
#14	#13*	14	10	1
#15	#14 [^]	14	6	-
Interwencja wnioskowana + problem zdrowotny + linia leczenia/ miejsce w strategii terapeutycznej – badania pierwotne (efektywność kliniczna i praktyczna)				
#16	#6 AND #11 AND #12	58	245	44
#17	#16**	6	129	43
#18	#17 [^]	6	127	-

* zastosowane filtry dla opracowań (badań) wtórnych: baza PubMed = Humans, Meta-Analysis, Systematic Reviews, Review; baza Embase = Humans, Meta-Analysis, Systematic Review AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; baza Cochrane = Cochrane Reviews, Cochrane protocols, Word variations have been searched;

** zastosowane filtry dla pierwotnych badań klinicznych: baza PubMed = Humans, Case Reports, Clinical Trial, Clinical Study, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Observational study; baza Embase = Humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; baza Cochrane = Trials, Word variations have been searched;

[^]publikacje w językach: English, Polish.

Podsumowanie: W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania opracowań wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych, a następnie selekcji odnalezionych publikacji na podstawie tytułów, abstraktów oraz pełnych tekstów zidentyfikowano badanie z randomizacją oraz opracowania wtórne dotyczące oceny efektywności klinicznej ozymertynybu stosowanego w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania IB-III, z obecnością mutacji w genie *EGFR*.

14.1.2. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH W INNYCH, DODATKOWYCH BAZACH

Przeprowadzono przeszukiwanie dodatkowych naukowych baz danych (innych niż *Medline*, *Embase* i *Cochrane*) w celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych oraz badań pierwotnych dotyczących ozymertynybu (produkt leczniczy Tagrisso®, tabletki powlekane) stosowanego w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania IB-III, z obecnością mutacji w genie *EGFR*. Ponadto, przeszukano medyczne serwisy internetowe w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych, takie jak: Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej oraz *European Society for Medical*

Produkt leczniczy Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z obecnością mutacji w genie *EGFR*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Oncology, American Society of Clinical Oncology a także rejestry badań klinicznych.

Strategia i wyniki wyszukiwania w dodatkowych bazach zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 26. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych, dla zastosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (data ostatniego wyszukiwania: 25.06.2021 r./ aktualizacja: 28.03.2022 r.).

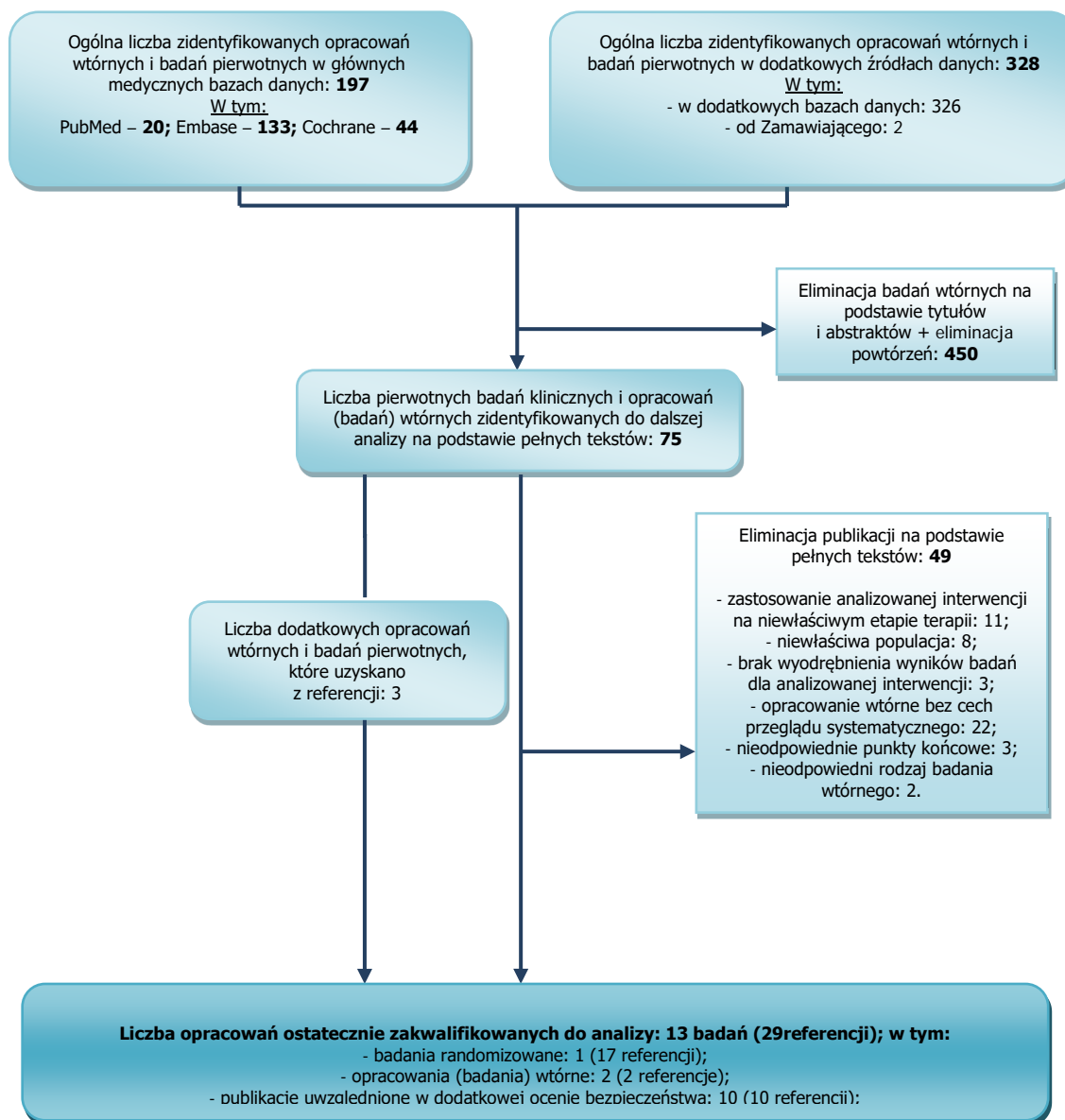
Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
Opracowania (badania) wtórne			
Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)	#1	<i>osimertinib</i>	5
Centre for Reviews and Dissemination (CRD)	#1	<i>osimertinib</i>	3
European Medicines Agency (EMA)	#1	<i>osimertinib AND non-small cell lung cancer AND (adjuvant OR adjuvant)</i>	66
Food and Drug Administration (FDA)	#1	<i>osimertinib AND non-small cell lung cancer AND (adjuvant OR adjuvant)</i>	46
Health Canada (HC)	#1	<i>osimertinib</i>	40
International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)	#1	<i>osimertinib</i>	0
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	#1	<i>osimertinib</i>	37
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	#1	<i>osimertinib</i>	16
National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme (NIHR HTA)	#1	<i>osimertinib</i>	0
Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb	#1	<i>osimertinib</i>	1
The Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU)	#1	<i>osimertinib</i>	0
The Uppsala Monitoring Centre	#1	<i>osimertinib</i>	0
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIPIB)	#1	<i>ozymertynib</i>	0
	#2	<i>Tagrisso</i>	0
Badania pierwotne			
Trip Database	#1	<i>osimertinib AND non-small cell lung cancer AND (adjuvant OR adjuvant)</i>	65
U.S. National of Health; www.clinicaltrials.gov	#1	<i>osimertinib AND non-small cell lung cancer AND (adjuvant OR adjuvant)</i>	4
EU Clinical Trials Register; www.clinicaltrialsregister.eu	#1	<i>osimertinib AND non-small cell lung cancer AND (adjuvant OR adjuvant)</i>	16
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej : https://ptok.pl/strona_glowna	#1	<i>ozymertynib</i>	2
	#2	<i>Tagrisso</i>	0
European Society for Medical Oncology: https://www.esmo.org/	#1	<i>osimertinib AND non-small cell lung cancer AND (adjuvant OR adjuvant)</i>	12
American Society of Clinical Oncology: https://www.asco.org/	#1	<i>osimertinib AND non-small cell lung cancer</i>	13

Podsumowanie: W wyniku przeszukania dodatkowych baz danych odnaleziono opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne kwalifikujące się do uwzględnienia w ramach niniejszej analizy klinicznej.

14.1.3. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA)

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie kilkaset publikacji (w tym głównie powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ pierwotnych badań klinicznych w poszczególnych bazach danych) dotyczących efektywności klinicznej ozymertynibu (produkt leczniczy Tagrisso[®], tabletki powlekane) stosowanego w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania IB-III, z obecnością mutacji w genie *EGFR*. Poniżej przedstawiono schemat (diagram zgodny z zaleceniami PRISMA) wyszukiwania w trzech podstawowych bazach danych medycznych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*) oraz bazach dodatkowych, w których zawierają się także publikacje odnalezione w pozostałych medycznych bazach danych (zwykle powtarzające się tytuły tych samych badań klinicznych/ opracowań (badań) wtórnych).

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania badań pierwotnych oraz opracowań (badań) wtórnych w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych) – ozymertynib



Schemat 2. Diagram selekcji opracowań wtórnych i badań pierwotnych (zgodny z PRISMA) dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ozymertynibu (produkt leczniczy Tagrisso®, tabletki powlekane) stosowanego w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania IB-III, z obecnością mutacji w genie *EGFR*.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów odnalezionych opracowań (badań) wtórnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. W wyniku wyszukiwania odnaleziono:

- 1 randomizowane badanie kliniczne ADAURA [1]-[14], [110], [111], [112] bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną ozymertynibu w względem placebo w leczeniu

niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium IB-III A u pacjentów z mutacją w genie *EGFR*, po radykalnej resekcji guza, z chemioterapią uzupełniającą (schemat terapeutyczny oparty na platynie) lub bez jej zastosowania;

- 2 przeglądy systematyczne z meta-analizą: Chen i wsp., 2021 [15], Jie i wsp., 2020 [16];
- 10 referencji uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa:
 - ChPL Tagrisso® [18], przegląd wiedzy na temat leku Tagrisso i uzasadnienie udzielenia Pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Unii Europejskiej [19], Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (EPAR) [20], plan zarządzania ryzykiem dla produktu Tagrisso® [17], ulotkę informacyjną dla produktu leczniczego Tagrisso® oraz informację o dopuszczeniu do obrotu zamieszczone na stronie agencji FDA [21], informacje dotyczących bezpieczeństwa zidentyfikowane przez system zgłaszania zdarzeń niepożądanych FDA (FAERS) [22], informacje z serwisu *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [23];
 - referencje uwzględnione w oparciu o Analizę kliniczną dla Tagrisso® stosowanego w III i kolejnych liniach leczenia [67]: 3 przeglądy systematyczne z agregacją danych z 2 badań RCT (opublikowane w formie abstraktów konferencyjnych) Swarup 2018 [24], Thein 2018 [25], Thein 2018 [26].

14.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ

W wyniku wyszukiwania odnaleziono wiarygodne, opublikowane badania kliniczne dotyczące zastosowania ozymertynibu (produkt leczniczy Tagrisso®, tabletki powlekane) stosowanego w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania IB-III, z obecnością mutacji w genie *EGFR*. Szczegółowy opis kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji w ramach niniejszej analizy przedstawiono w rozdz. 2.4.

W tabeli poniżej przedstawiono jedynie publikacje wykluczone po analizie pełnej treści artykułów.

Tabela 27. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej w oparciu o pełne teksty.

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
Brak uwzględnienia/ wyodrębnienia wyników badań dla analizowanej interwencji	Cheng i wsp., 2019 [31]; Balolong-Garcia, Pandey, 2020 [60]; Schmid 2021 [122]
Opracowanie wtórne bez cech przeglądu systematycznego	Friedlaender i wsp., 2020 [32]; Yoneda i wsp., 2019 [33]; Jiang i wsp., 2018 [34]; Osimertinib Called "Home Run" for <i>EGFR</i> -Mutant NDRP, 2020 [35]; Lemmon i wsp., 2020 [36]; Andrews Wright, Goss, 2019 [37]; Breadner, Raphael, 2020 [38]; Gridelli, Casaluce, 2020 [39]; Fiorelli i wsp., 2020 [40]; Tanaka i wsp., 2020 [41]; Roviello i wsp., 2018 [42]; Shen i wsp., 2018 [43]; Tazza i wsp., 2017 [44]; Sabari i wsp., 2016 [45]; Russo i wsp., 2015 [46]; Stinchcombe, 2014 [47]; Lim 2022 [114]; Chafit 2022 [115]; Belluomini 2021 [116]; Koch 2021 [118]; Ortega-Franco 2022 [119]; Lee 2021 [120]

Produkt leczniczy Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z obecnością mutacji w genie *EGFR*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
Niewłaściwe punkty końcowe/ brak przedstawienia właściwych punktów końcowych	Tsuboi i wsp., 2019; Reck i wsp., 2020; Garcia 2021 [124]
Rodzaj badania wtórnego	Occhipinti 2022 (protokół badania wtórnego, brak wyników) [113]; Lemmon 2021 (analiza farmakoeconomiczna w postaci abstraktu) [117]
Analizowana interwencja nie została zastosowana na odpowiednim etapie terapii	
Ozymertynib w opisywanym przypadku zastosowany został dopiero po nawrocie choroby po drugiej segmentomii płuca	Shimzu i wsp., 2018 [27]
Ozymertynib zastosowano jako IV linię leczenia farmakologicznego, po wystąpieniu nawrotu choroby i przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego	Zheng i wsp., 2020 [29]
Badanie uwzględnia zastosowanie analizowanej interwencji przed przeprowadzeniem resekcji zmiany/ interwencji chirurgicznej (neoadjuwantowo)	NCT04816838 [48], NCT04351555 [49], NCT02824952 [50]
Niewłaściwa linia leczenia – brak informacji dotyczących wcześniejszego leczenia chirurgicznego	2018-001863-21/DK [57]; 2017-004734-28/NL [58]; 2014-002694-11/PL [59]
Zastosowanie ozymertynibu przed definitywną radioterapią w nieresekcyjnym stadium IIIA/B NDRP	Kian 2021 [121]
Zastosowanie ozymertynibu w stadium przerzutowym NDRP – raporty przypadków	Neri 2021 [123]; Shintani 2021 [125]
Nieodpowiednia populacja	
Pacjenci z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego, brak informacji dotyczących resekcji oraz stadium zaawansowania nowotworu	Zhao i wsp., 2020 [28]
Brak informacji dotyczących resekcji oraz stadium zaawansowania nowotworu, ponadto nie uwzględniono badań dla analizowanej interwencji we wnioskowanym wskazaniu	Rossi i wsp. 2017
Pacjenci z rakiem w stopniu IIIB i wyższych, w tym z rakiem przerzutowym	2016-001834-82/PL [51]; 2019-000650-61/FR [52]; NCT03586453 [53]; NCT02841579 [54]
Pacjenci z nabytą opornością na EGFR-TKI pierwszej lub drugiej generacji (np. afatynib, erlotynib, gefitynib) po początkowej korzyści	2017-005121-21/DE [55]
Pacjenci z progresją po leczeniu wcześniejszej linii z zastosowaniem inhibitora kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu	2012-004628-39/IT [56]

14.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) Tagrisso® (ozymertynib) została szczegółowo przedstawiona w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA OTM Sp. z o.o. Spółka komandytowa [66].

14.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. *CRITICAL APPRAISAL*) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH

Tabela 28. Charakterystyka badań dotyczących zastosowania ozymertynibu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium IB-IIIa u pacjentów z mutacją w genie *EGFR*, po radykalnej resekcji guza i ewentualnej chemioterapii uzupełniającej.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
ADAURA [1]-[14]	<p>Badanie eksperymentalne, randomizowane (randomizacja w stosunku 1:1 z wykorzystaniem <i>Interactive Voice Response System (IVRS)/ Interactive Web Response System (IWRs)</i>), przeprowadzone w układzie grup równoległych, fazy III, wieloośrodkowe (210 ośrodków), dwuramiennie, podwójnie zaślepienie*, IIA[^]. Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>, ze względu na porównanie z placebo.</p> <p><u>Badanie opublikowane, opisane na podstawie protokołu badania dostarcz. publikacji pełnotekstowych,</u></p>	<p>Pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-IIIa (wg 7. edycji klasyfikacji AJCC) z potwierdzoną centralnie mutacją delecji w egzonie 19 (Ex19Del) lub substytucji w egzonie 21 (L858R) występującymi samodzielnie lub wraz z innymi mutacjami towarzyszącymi w obrębie genu <i>EGFR</i>, u których przeprowadzono całkowitą resekcję guza, z lub bez pooperacyjnej chemioterapii adjuwantowej**; N=682.</p> <p>Podczas randomizacji uczestnicy byli także stratyfikowani według stadium (IB vs. II vs. IIIa), typu mutacji (Ex19Del vs. L858R z innymi mutacjami <i>EGFR</i> lub bez) i pochodzenia etnicznego (azjatycka vs. nie-azjatycka)</p> <p><u>Grupa badana (N=339):</u> ozymertynib 80 mg, raz na dobę.</p> <p><u>Grupa kontrolna (N=343):</u> placebo, raz na dobę.</p>	<p>Okres obserwacji:</p> <p>A. ocena bezpieczeństwa: wyjściowo, po 2, 4 i 12 tygodniach, a następnie co 12 tygodni aż do zakończenia lub przerwania leczenia;</p> <p>B. ocena wystąpienia nawrotu choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> - przed nawrotem choroby: po 12 i 24 tygodniach, następnie co 24 tygodnie do momentu upływu 5 lat, a następnie corocznie; - po nawrocie choroby (ocena pod kątem przeżycia całkowitego): co 24 tygodnie do momentu upływu 5 lat, a następnie corocznie. - wszyscy badani pacjenci musieli odbyć wizytę kontrolną po zakończeniu leczenia (wizyta w 28-dniu). <p>Zgodnie z protokołem badania pacjenci obserwowani byli do momentu odciążenia danych</p>	<p>Ogółem 40 (12%) pacjentów w grupie ozymertynibu i 33 (10%) w grupie placebo ukończyło trzy lata leczenia.</p> <p>Leczenie w ramach badania przerwało:</p> <ul style="list-style-type: none"> - w grupie badanej (ozymertynib) n=92 pacjentów, w tym: <ul style="list-style-type: none"> - n=36 z powodu zdarzeń niepożądanych; - n=30 decyzją pacjenta; - n=24 z powodu nawrotu choroby; - n=2 z innych powodów, które nie zostały podane w badaniu; 	<p>Główny punkt końcowy: - przeżycie wolne od choroby (ang. <i>disease free survival, DFS</i>) w populacji z rakiem w stadium II-IIIa oceniane przez badacza, definiowane jako czas od randomizacji do nawrotu choroby (określony za pomocą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego lub patologii zaobserwowanej w biopsji lub połączenia wymienionych metod) lub zgonu z dowolnej przyczyny.</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe: - przeżycie wolne od choroby oceniane w populacji ogólnej badania (stadium zaawansowania IB-IIIa) oraz wskaźnik DFS</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - świadoma zgoda na udział w badaniu - mężczyzna lub kobieta w wieku co najmniej 18 lat; pacjenci z Japonii/Tajwanu w wieku co najmniej 20 lat; - histologicznie potwierdzone rozpoznanie pierwotnego niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii głównie niepłaskonabłonkowej; - MRI lub CT mózgu wykonane przed operacją; pacjenci, u których nie wykonano badań przed zabiegiem chirurgicznym, nadal mogą zostać zakwalifikowani, jeśli przed randomizacją wykona się odpowiednie obrazowanie, tj. MRI lub CT mózgu; - rak w stadium zaawansowania IB, II lub IIIa według 7. edycji klasyfikacji AJCC; - jedna z 2 powszechnych mutacji <i>EGFR</i>, o których wiadomo, że są związane z wrażliwością na <i>EGFR</i>-TKI (Ex19del, L858R), samodzielnie lub w połączeniu z innymi mutacjami <i>EGFR</i>, w tym

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>abstraktów konferencyjnych oraz informacji podanych w rejestrach badań klinicznych</p> <p>Czas trwania badania: 21 październik 2015 – 17 stycznia 2020 (ostatnia data odcięcia zbierania danych opublikowanych).</p> <p>Sponsor: AstraZeneca.</p> <p>Badanie zarejestrowane: 2015-000662-65/ NCT02511106</p> <p>Ocena ryzyka błędu systematycznego: niskie</p>		<p>dla analizy pierwotnej, szacowanej na 68-70 miesięcy po randomizacji pierwszego pacjenta, na podstawie 28-miesięcznego okresu rekrutacji.</p> <p>Jeśli w momencie odcięcia danych pozostali pacjenci leczeni badanym lekiem – chorzy wyłączeni do analizy pierwotnej mogli kontynuować leczenie do czasu zakończenia lub spełnienia kryterium przerwania leczenia. Jeśli w czasie analizy pierwotnej w populacji z rakiem w stadium IB występowało znacznie mniej niż 70 zdarzeń DFS, zaplanowano przeprowadzenie dalszej obserwacji wszystkich pacjentów.</p> <p><u>Okres leczenia:</u> Leczenie ozymertynibem lub placebo rozpoczęto bezpośrednio (do 2 dni po randomizacji). Pacjenci kontynuowali randomizowane leczenie aż do nawrotu choroby, momentu spełnienia kryterium przerwania</p>	<ul style="list-style-type: none"> - w grupie kontrolnej (placebo) n=174 chorych, w tym: - n=10 z powodu zdarzeń niepożądanych; -- n=9 decyzją pacjenta; - n=146 z powodu nawrotu choroby; - n=3 z innych powodów, które nie zostały podane w badaniu. 	<p>oceniany po okresie 2, 3 i 5 lat;</p> <ul style="list-style-type: none"> - przeżycie całkowite przeżycie (OS) definiowane jako czas od randomizacji do daty zgonu (z dowolnego powodu) lub do dnia, w którym po raz ostatni wiadomo było, że pacjent żyje i wskaźnik OS po 5 latach; - zmiany w ogólnym HRQoL (kwestionariusz SF- 36); - dane farmakokinetyczne; - profil bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> - zdarzenia niepożądane (ocenione według CTCAE v4); - badania biochemiczne, kliniczne, hematologiczne i badania moczu; - ocena czynności życiowych; - badanie fizykalne; - pomiar masy ciała; - badanie EKG oraz frakcji wyrzutowej lewej komory; - stan sprawności WHO; - cena okulistyczna <p>Analiza eksploracyjna:</p> <ul style="list-style-type: none"> - w grupie pacjentów po nawrocie choroby: 	<p>T790M, potwierdzone w laboratorium centralnym;</p> <ul style="list-style-type: none"> - całkowita resekcja chirurgiczna pierwotnej zmiany nowotworowej, z wszystkimi marginesami chirurgicznymi resekcji negatywnymi dla obecności tkanki nowotworowej; resekcja może być wykonana tradycyjnie, lub z wykorzystaniem technik <i>Video Associated Thoracic Surgery</i>; - całkowite wyzdrowienie po operacji i standardowej terapii pooperacyjnej (jeśli dotyczy) w momencie randomizacji, przy czym leczenia nie można rozpocząć w ciągu pierwszych 4 tygodni po zabiegu, a między zabiegiem chirurgicznym a randomizacją nie mogło upłynąć więcej niż 10 tygodni w przypadku chorych, którzy nie otrzymali chemioterapii adjuwantowej i nie więcej niż 26 tygodni w przypadku pacjentów, którzy otrzymali chemioterapię adjuwantową; - całkowite wygojenie rany pooperacyjnej po jakimkolwiek zabiegu chirurgicznym; - w przypadku pacjentów, którzy otrzymali pooperacyjną chemioterapię uzupełniającą opartą na platynie, a musiało upłynąć minimum 2 tygodnie (ale nie więcej niż 10 tygodni) od ostatniego podania chemioterapii do dnia randomizacji;

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
			leczenia lub zakończenia leczenia. Maksymalny czas trwania terapii wynosił 3 lata.		<ul style="list-style-type: none"> - czas do następnego zabiegu(ów); -- rodzaj nawrotu (lokalny/regionalny lub odległy); - miejsce (miejsca) nawrotu; - rodzaj następnego zabiegu(ów) (w tym procedury chirurgiczne, radioterapia i terapia przeciwnowotworowa); - PFS określony przez badacza; - analiza retrospektywna wyników pacjentów w zależności od statusu mutacji T790M: DFS i OS; - analizy markerów genetycznych. 	<ul style="list-style-type: none"> - całkowity powrót do zdrowia po wszystkich zdarzeniach niepożądanych zaistniałych podczas wcześniejszej terapii (stopień CTCAE >1 w momencie rozpoczęcia leczenia w ramach badania, z wyjątkiem łysienia oraz neuropatii stopnia 2 związanej z terapią związkami platyny; - stan sprawności wg WHO od 0 do 1; - pacjentki powinny stosować odpowiednie środki antykoncepcyjne, nie powinny karmić piersią oraz musiały mieć ujemny wynik testu ciążowego przed podaniem pierwszej dawki badanego leku; lub pacjentki musiały mieć dowód na to, że nie mogą zajść w ciążę poprzez spełnienie jednego z następujących kryteriów podczas kontroli: <ul style="list-style-type: none"> - przejście menopauzy (wiek powyżej 50 lat i brak miesiączki przez co najmniej 12 miesięcy po zaprzestaniu wszystkich egzogennych terapii hormonalnych), przy czym kobiety w wieku poniżej 50 lat były uważane za pomenopauzalne, jeśli przez 12 miesięcy lub dłużej po ustaniu stosowania egzogennych hormonów nie wystąpiła u nich miesiączka oraz wykazano u nich menopauzalny poziom hormonu luteinizującego i folikulotropowego;

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
						<ul style="list-style-type: none"> - dokumentacja nieodwracalnej sterylizacji chirurgicznej przez histerektomię, obustronne wycięcie jajników lub obustronne wycięcie jajowodów, ale nie podwiązanie jajowodów; - mężczyźni stosujący antykoncepcję barierową, tj. prezerwatywy; - w celu włączenia do fakultatywnego badania genetycznego pacjenci musieli dostarczyć zgodę na badania genetyczne. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wcześniejsza randomizacja i leczenie w niniejszym badaniu; - leczenie za pomocą któregośkolwiek z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> - przedoperacyjna, pooperacyjna lub planowana radioterapia w leczeniu obecnego raka płuca; - przedoperacyjna (neoadjuwantowa) chemioterapia oparta na platynie lub inna chemioterapia; - dowolna wcześniejsza terapia przeciwnowotworowa, w tym leczenie eksperymentalne, w leczeniu NDRP inne niż standardowa dwuskładnikowa pooperacyjna chemioterapia adjuwantowa na bazie platyny; - wcześniejsze leczenie neoadjuwantowym lub adjuwantowym <i>EGFR</i>-TKI;

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
						<ul style="list-style-type: none"> - duży zabieg chirurgiczny (w tym operacja guza pierwotnego, z wyłączeniem dostępu naczyniowego) w ciągu 4 tygodni od pierwszej dawki badanego leku; -- pacjenci obecnie otrzymujący (lub nie mogący zaprzestać stosowania przed otrzymaniem pierwszej dawki badanego leku) leki lub suplementy ziołowe, o których wiadomo, że są silnymi inhibitorami CYP3A4 (co najmniej 1 tydzień wcześniej) i silnymi induktorami CYP3A4 (co najmniej 3 tygodnie wcześniej); -- leczenie badanym lekiem w ciągu pięciu okresów półtrwania ozymertynibu lub dowolnego z jego materiałów pokrewnych, jeśli jest znany; - pacjenci, którzy przeszli tylko segmentektomię lub resekcję klinową; - historia innych nowotworów złośliwych, z wyjątkiem odpowiednio leczonego nieczerniakowego raka skóry, leczonego terapeutycznie raka in situ lub innych guzów łitych leczonych terapeutycznie, bez objawów choroby przez ponad 5 lat po zakończeniu leczenia i które w opinii lekarza prowadzącego nie niosą ze sobą istotnego ryzyka nawrotu przebytego nowotworu; - wszelkie dowody na ciężkie lub niekontrolowane choroby ogólnoustrojowe, w tym

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
						<p>niekontrolowane nadciśnienie tętnicze i aktywne skazy krwotoczne, które w ocenie badacza uniemożliwiają udział pacjenta w badaniu lub zagrażają przestrzeganiu protokołu;</p> <ul style="list-style-type: none"> - aktywne zakażenie obejmujące zapalenie wątroby typu B, zapalenie wątroby typu C i ludzki wirus niedoboru odporności (HIV); aktywna infekcja odnotowywana jest u wszystkich pacjentów otrzymujących dożylnie leczenie infekcji; - aktywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B oznacza wszystkich pacjentów z dodatnim antygenem powierzchniowym wirusa zapalenia wątroby typu B (HbsAg dodatni) na podstawie oceny serologicznej; - badania przesiewowe w kierunku chorób przewlekłych nie są wymagane; - nudności i wymioty oporne na leczenie, przewlekłe choroby żołądkowo-jelitowe, niemożność poknięcia podawanego produktu lub wcześniejsza znaczna resekcja jelita, która wyklucza odpowiednie wchłanianie badanego leku; - dowolne z następujących kryteriów kardiologicznych: <ul style="list-style-type: none"> -- średni skorygowany spoczynkowy odstęp QT (QTc) >470 ms, uzyskany z 3 EKG, przy użyciu wartości QTcF uzyskanej

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
						<p>maszynowo w klinice przesiewowej EKG;</p> <ul style="list-style-type: none"> -- wszelkie klinicznie istotne nieprawidłowości w rytmie, przewodzeniu lub morfologii spoczynkowego EKG, np. całkowity blok lewej odnogi pęczka Hisa, blok serca III stopnia, blok serca II stopnia; -- wszelkie czynniki zwiększające ryzyko wydłużenia odstępu QTc lub ryzyko zaburzeń rytmu serca, takie jak niewydolność serca, hipokaliemia, wrodzony zespół wydłużonego odstępu QT, zespół wydłużonego odstępu QT w wywiadzie rodzinnym lub niewyjaśniony nagły zgon w wieku poniżej 40 lat u krewnych pierwszego stopnia lub jakiegokolwiek inne leki, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT; - historia choroby śródmiąższowej płuc (ILD), ILD polekowej, popromiennego zapalenia płuc wymagającego leczenia sterydami lub jakiegokolwiek dowody klinicznie aktywnej ILD; - niewystarczająca rezerwa szpiku kostnego lub nieprawidłowa czynność narządu, wykazana przez którąkolwiek z poniższych wartości laboratoryjnych; <ul style="list-style-type: none"> -- bezwzględna liczba neutrofilii $<1,5 \times 10^9 /l$; -- liczba płytek krwi $<100 \times 10^9 /l$; -- hemoglobina $<90 \text{ g/l}$;

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
						<ul style="list-style-type: none"> -- aminotransferaza alaninowa >2,5x górna granica normy (GGN); -- aminotransferaza asparaginianowa >2,5xGGN; -- bilirubina całkowita >1,5xGGN lub >3xGGN w obecności udokumentowanego zespołu Gilberta; -- kreatynina >1,5xGGN jednocześnie z kliresem kreatyniny <50 ml/min (mierzonym lub obliczanym za pomocą równania Cockcrofta i Gaulta); potwierdzenie klirensu kreatyniny jest wymagane tylko wtedy, gdy kreatynina przekracza 1,5 x GGN; - kobiety karmiące piersią; - historia nadwrażliwości na aktywne lub nieaktywne substancje pomocnicze AZD9291 lub leki o podobnej budowie chemicznej lub klasie do AZD9291; - orzeczenie badacza, że pacjent nie powinien uczestniczyć w badaniu, jeśli jest mało prawdopodobne przestrzeganie przez niego procedur, ograniczeń i wymagań badania; - zaangażowanie w planowanie i/lub prowadzenie badania (dotyczy zarówno przedstawiciela firmy AstraZeneca, jak i/lub personelu w miejscu badania) <p>Ponadto za kryteria wykluczenia;</p> <ul style="list-style-type: none"> - wyłącznie eksploracyjne badania genetyczne:

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
						-- wcześniejszy allogeniczny przeszczep szpiku kostnego; -- transfuzja krwi pełnej nieubogiej w leukocyty w ciągu 120 dni do pobrania próbki genetycznej.

^ Modyfikacja AOTMiT na podstawie: Undertaking systematic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. CRD report #4, University of York, York 1996; *Pacjenci biorący udział w badaniu mogli zostać odślepiani w przypadku nawrotu choroby, aby określić dalszy plan leczenia, który mógł obejmować ozymertynib. Pacjenci mogli zostać odślepiani także w nagłych wypadkach medycznych w celu optymalnego zarządzania zdarzeniami niepożądanymi. **Chemioterapia adjuwantowa, jeżeli jest podawana, powinna składać się z dubletu opartego na platynie, podawanego przez maksymalnie 4 cykle. PFS: przeżycie wolne od progresji choroby; WHO: Światowa Organizacja Zdrowia; *EGFR*: receptor naskórkowego czynnika wzrostu; ILD: śródmiąższowa choroba płuc;

Tabela 29. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania ADAURA [1]-[14] (przedstawiono w oparciu o dane zawarte w referencji [1]).

	Cecha	Ozymertynib (N=339)	Placebo (N=343)
Płeć, %	Męska	32	28
	Żeńska	58	72
Wiek [lata]	Mediana	64	62
	Zakres	30-86	31-82
Palenie tytoniu, %	Tak	32	25
	Nie	68	75
	W przeszłości	31	24
	Nigdy	68	75
	Obecnie	1	1
	Paczo-lata, mediana (zakres)	22 (0-360)	18 (0-130)
Pochodzenie etniczne, %	Azjatyckie	64	64
	Nieazjatyckie	36	36
Stan sprawności wg WHO, %	0	64	64
	1	36	36
Stadium AJCC, %	IB	32	32
	II	34	34
	IIIA	35	34
Typ histologiczny, %	Rak gruczołowy	96	97
	Gruczolakorak groniasty	25	24

Produkt leczniczy Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z obecnością mutacji w genie *EGFR*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



	Cecha	Ozymertynib (N=339)	Placebo (N=343)
	Złośliwy gruczolakorak brodawkowaty	13	13
	Złośliwy gruczolakorak	54	55
	Gruczolakorak oskrzelikowo-pęcherzykowy	3	4
	Gruczolakorak lity z tworzeniem się śluzu	1	1
	Niegruczolakorak	4	3
	Rak gruczołu oskrzelowego (nie określono inaczej)	<1	1
	Złośliwy rak gruczołowo-płaskonabłonkowy	1	1
	Inne	2	1
Typ resekcji, %	Lobektomia	97	94
	Inne	<4	6
	Resekcja rękawowa	<1	1
	Bilobektomia	2	2
	Pneumonektomia	1	3
Zajęcie regionalnych węzłów chłonnych, %	N0	41	42
	N1	29	28
	N2	31	30
Typ mutacji <i>EGFR</i> przy randomizacji, %	Ex19del	55	55
	L858R	45	45
	p.Thr790Met	1	1
Chemioterapia adjuwantowa, %	Tak	60	60
	Nie	40	40

Komentarz: Charakterystyki wyjściowe pacjentów były zrównoważone między dwiema grupami.

WHO: Światowa Organizacja Zdrowia; *EGFR*: receptor naskórkowego czynnika wzrostu; AJCC: American Joint Committee on Cancer;

14.5. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W tabeli poniżej przedstawiono metody przeprowadzenia i wyniki przeglądów systematycznych z meta-analizą Chen i wsp., 2021 [15] i Jie i wsp., 2020 [16], dotyczących zastosowania ozymertynybu (produkt leczniczy Tagrisso[®], tabletki powlekane) stosowanego w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania IB-III, z obecnością mutacji w genie *EGFR*.

Tabela 30. Metody przeprowadzenia i wyniki przeglądów systematycznych z meta-analizą, dotyczących zastosowania ozymertynybu (produkt leczniczy Tagrisso[®], tabletki powlekane) stosowanego w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania IB-III, z obecnością mutacji w genie *EGFR*.

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski															
<p>Chen i wsp., 2021 [15]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR 2: NISKA</p>	<p>Analiza skuteczności klinicznej leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca lekami z grupy EGFR-TKI (w tym ozymertynybem). W opracowaniu analizowano różnice w wyniku klinicznym, w oparciu o generację EGFR-TKI lub status mutacji, a wzorce nawrotów guza zbadano za pomocą analiz w podgrupach.</p>	<p>W ramach opracowania przeszukano bazy danych PubMed, Embase i Cochrane Library w celu wyszukania badań opublikowanych do 20 września 2020 r. (bez zastosowania dolnego limitu daty publikacji) Wyszukiwane przeprowadzono z zastosowaniem haseł i słów kluczowych odnoszących się do analizowanej populacji, a także ocenianych interwencji i docelowego typu publikacji (tj. badań RCT).</p> <p>Przeszukano również streszczenia spotkań dostępne na stronach internetowych Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, Europejskiego Towarzystwa Onkologii Medycznej, Światowej Konferencji na temat Raka Płuca i Amerykańskiego Towarzystwa Badań nad Rakiem dla Onkologii Medycznej.</p> <p>Uwzględniono kwalifikujące się badania spełniające następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - randomizowane badania kliniczne fazy II lub III (RCT); - dostępne porównanie przeżycia chorych na NDRP w stopniu I–IIIA leczonych adjuwantowym EGFR-TKI z adjuwantową chemioterapią lub placebo; 	<p>Ostatecznie, w analizie uwzględniono siedem badań RCT, w tym jedno (badanie ADAURA) dotyczące zastosowania ozymertynybu w analizowanej populacji.</p> <p>Ze względu na cel niniejszej Analizy klinicznej w opinie uwzględniono głównie wyniki dotyczące porównania ozymertynyb vs placebo w analizowanej populacji pacjentów.</p> <p><u>Wpływ zastosowania ozymertynybu na DFS u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacją w genie <i>EGFR</i>, po radykalnej resekcji nowotworu</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Porównanie</th> <th>HR [95%CI]</th> <th>P</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Ozymertynyb vs placebo</td> <td>0,20 [0,24; 0,70]</td> <td><0,05</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Ozymertynyb vs placebo</td> <td>Pacjenci z mutacją delekcji w egzonie 19</td> <td>0,12 [0,07; 0,20]</td> <td><0,05</td> </tr> <tr> <td>Pacjenci z mutacją L858R</td> <td>0,31 [0,18; 0,49]</td> <td><0,05</td> </tr> </tbody> </table> <p>Przeprowadzona analiza wykazała, iż zastosowanie ozymertynybu, w porównaniu do placebo, w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania IB-III, z obecnością mutacji w genie <i>EGFR</i> wiąże się ze statystycznie istotnie ($p < 0,05$) dłuższym czasem przeżycia wolnego od choroby zarówno niezależnie od typu mutacji, jak i wśród chorych z mutacją delekcji w egzonie 19 oraz mutacją</p>	Porównanie		HR [95%CI]	P	Ozymertynyb vs placebo		0,20 [0,24; 0,70]	<0,05	Ozymertynyb vs placebo	Pacjenci z mutacją delekcji w egzonie 19	0,12 [0,07; 0,20]	<0,05	Pacjenci z mutacją L858R	0,31 [0,18; 0,49]	<0,05
Porównanie		HR [95%CI]	P															
Ozymertynyb vs placebo		0,20 [0,24; 0,70]	<0,05															
Ozymertynyb vs placebo	Pacjenci z mutacją delekcji w egzonie 19	0,12 [0,07; 0,20]	<0,05															
	Pacjenci z mutacją L858R	0,31 [0,18; 0,49]	<0,05															

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski																
		<p>- badania, w których raportowano współczynniki ryzyka (HR) i przeprowadzoną analizą przeżycia (dane dotyczące DFS lub OS) lub liczbą zdarzeń dla wzorców nawrotów choroby i zdarzeń niepożądanych w raku płuca z mutacją <i>EGFR</i> z całej populacji pacjentów lub analiz w podgrupach.</p> <p>Kryteria wykluczenia były następujące:</p> <ul style="list-style-type: none"> - badania z niemożliwymi do odzyskania lub niewystarczającymi do analizy statystycznej danymi; - badania jednoramienne, badania obserwacyjne, artykuły redakcyjne, recenzje i komentarze; - duplikaty badań; oraz streszczenia i opracowania napisane w językach innych niż angielski. <p>HR i 95% przedziały ufności (CI) dla DFS i OS pacjentów z NDRP z mutacją <i>EGFR</i> wyprawdono na podstawie ogólnej populacji pacjentów i podgrup w każdym indywidualnym badaniu. W przypadku wyników dychotomicznych, takich jak wzorce nawrotów choroby i AE, liczbę pacjentów wykorzystano do obliczenia oszacowań ilorazu szans (OR) metodą Mantela-Haenszela.</p> <p>Przeprowadzono także szereg analiz w podgrupach w celu zbadania wpływu zmiennych na skuteczność inhibitorów <i>EGFR</i> w leczeniu NDRP z mutacją <i>EGFR</i>. Podgrupy wydzielone zostały w oparciu o czynniki takie jak status mutacji <i>EGFR</i> (delecja egzonu 19 vs. mutacja L858R), wiek (wiek ≥ 65 lat vs. < 65 lat), płeć (mężczyzna vs. kobieta), status palenia tytoniu (palący vs. niepalący), histologię nowotworu (gruczolakorak vs. niegruczolakorak), generację TKI <i>EGFR</i> (gefitynib lub erlotynib vs. ozymertynib) oraz schematy nawrotów.</p>	<p>L858R.</p> <p>Dodatkowo, w opracowaniu wykazano, iż zbiorcze HR obliczone na podstawie siedmiu RCT wykazały mniejsze ryzyko progresji choroby w przypadku zastosowania <i>EGFR</i>-TKI, w porównaniu z grupą kontrolną (HR: 0,41; 95%CI: 0,24–0,70, $p = 0,001$). Wśród poszczególnych badań zaobserwowano istotną niejednorodność DFS ($I^2 = 82,2\%$, $p < 0,001$).</p> <p><u>Wpływ zastosowania ozymertynibu na nawrót choroby u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacją w genie <i>EGFR</i>, po radykalnej resekcji nowotworu</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Porównanie</th> <th>HR [95%CI]</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ozymertynib vs placebo</td> <td>Wznowa w obrębie ośrodkowego układu nerwowego</td> <td>0,11 [0,04; 0,32]</td> <td><0,05</td> </tr> </tbody> </table> <p>Przeprowadzona analiza wykazała, iż zastosowanie ozymertynibu, w porównaniu do placebo, w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania IB-III, z obecnością mutacji delecji w egzonie 19 lub substytucji w egzonie 21 (L858R) w genie <i>EGFR</i> wiąże się ze statystycznie istotnie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia wznowy w obrębie ośrodkowego układu nerwowego.</p> <p>Co ważne, w opracowaniu odnotowano również, iż ryzyko nawrotu w obrębie mózgu po leczeniu ozymertynibem było istotnie niższe niż w przypadku leczenia gefitynibem lub erlotynibem (ozymertynib OR: 0,11; 95%CI: 0,04-0,32; gefitynib lub erlotynib OR: 0,95; 95%CI: 0,36-2,49; p dla niejednorodności $< 0,001$). Częstość występowania nawrotu w mózgu wyniosła 1% (95%CI: 0–3%) w grupie ozymertynibu i 17% (95%CI: 10–28%) w grupie gefitynibu lub erlotynibu, z istotną statystycznie różnicą ($p < 0,005$).</p> <p><u>Profil bezpieczeństwa ozymertynibu stosowanego u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacją w genie <i>EGFR</i>, po radykalnej resekcji nowotworu</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Ciężkie zdarzenia niepożądane obserwowane w grupie ozymertynibu</th> <th>Liczba przypadków</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Biegunka</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>Nudności/ wymioty</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>Wszystkie zdarzenia stopnia 3 i wyższych</td> <td>22</td> </tr> </tbody> </table>	Porównanie		HR [95%CI]	p	Ozymertynib vs placebo	Wznowa w obrębie ośrodkowego układu nerwowego	0,11 [0,04; 0,32]	<0,05	Ciężkie zdarzenia niepożądane obserwowane w grupie ozymertynibu	Liczba przypadków	Biegunka	8	Nudności/ wymioty	6	Wszystkie zdarzenia stopnia 3 i wyższych	22
Porównanie		HR [95%CI]	p																
Ozymertynib vs placebo	Wznowa w obrębie ośrodkowego układu nerwowego	0,11 [0,04; 0,32]	<0,05																
Ciężkie zdarzenia niepożądane obserwowane w grupie ozymertynibu	Liczba przypadków																		
Biegunka	8																		
Nudności/ wymioty	6																		
Wszystkie zdarzenia stopnia 3 i wyższych	22																		

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski		
		<p>Analizowana populacja: pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i mutacją w genie <i>EGFR</i>.</p> <p>Oceniane interwencje: gefitynib, erlotynib, ozymertynib.</p>	<table border="1" data-bbox="1265 280 2029 316"> <tr> <td data-bbox="1265 280 1859 316">Wszystkie zdarzenia, niezależnie od stopnia</td> <td data-bbox="1859 280 2029 316">327</td> </tr> </table> <p>W ramach niniejszej analizy klinicznej odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych, które dotyczyły zastosowania ozymertynibu w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania IB-III, z obecnością mutacji w genie <i>EGFR</i>.</p>	Wszystkie zdarzenia, niezależnie od stopnia	327
Wszystkie zdarzenia, niezależnie od stopnia	327				
<p>Jie i wsp., 2020 [16]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR 2: KRYTYCZNIE NISKA</p>	<p>Kompleksowe porównanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia adjuwantowego pacjentów z NDRP z mutacją <i>EGFR</i>, po pełnej resekcji zmian nowotworowych.</p>	<p>Uwzględniono badania porównujące dwie lub więcej terapii wykorzystywanych w leczeniu adjuwantowym pacjentów z NDRP z mutacją <i>EGFR</i>, po pełnej resekcji zmian nowotworowych (w tym ozymertynib).</p> <p>Uwzględnione punkty końcowe obejmowały DFS i OS z ilorazem ryzyka oraz zdarzenia niepożądane z ilorazem szans. Pierwszorzędowym punktem końcowym był DFS.</p> <p>Opracowanie zarejestrowane. Numer rejestracyjny: PROSPERO (CRD42020184514).</p> <p>Analizowana populacja: pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i mutacją w genie <i>EGFR</i>.</p>	<p>Ostatecznie w opracowaniu uwzględniono 10 badań obejmujących 2 707 pacjentów i 6 schematów terapeutycznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 3 <i>EGFR</i>-TKI: <ul style="list-style-type: none"> -- ozymertynib; -- erlotynib; -- gefitynib; - <i>EGFR</i>-TKI stosowane po chemioterapii (CT+TKI); <ul style="list-style-type: none"> - sama chemioterapia; - placebo. <p><u>Skuteczność kliniczna</u></p> <p>Zastosowanie ozymertynibu w leczeniu pacjentów z NDRP z mutacją <i>EGFR</i>, po pełnej resekcji zmian nowotworowych, wiąże się z istotnie dłuższym DFS, w porównaniu z:</p> <ul style="list-style-type: none"> - erlotynibem (ozymertynib vs erlotynib): HR 0,4 [95% CI: 0,24; 0,66]; - gefitynibem (ozymertynib vs gefitynib): HR 0,42 [95%CI: 0,26; 0,67]; - chemioterapią (ozymertynib vs chemioterapia): HR 0,23 [95%CI: 0,15; 0,33]; - placebo (ozymertynib vs placebo): HR 0,17 [95%CI: 0,12; 0,24]. 		

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		<p>Oceniane interwencje: interwencje stosowane w ramach leczenia adjuwantowego pacjentów z NDRP z mutacją <i>EGFR</i>, po pełnej resekcji zmian nowotworowych, w tym ozymertynib.</p>	<p>Zastosowanie ozymertynibu w leczeniu pacjentów z NDRP z mutacją <i>EGFR</i>, po pełnej resekcji zmian nowotworowych, wiąże się z brakiem statystycznie istotnych różnic w zakresie DFS, w porównaniu z CT +TKI (HR 0,86 [95%CI: 0,42; 1,74]).</p> <p>CT + TKI zapewniło najlepszą korzyść w zakresie OS, biorąc pod uwagę możliwe do oceny terapie (w porównaniu z placebo, HR 0,6 [95%CI:0,11; 3,34]). Dane dla OS dotyczące ozymertynibu nie były jeszcze dojrzałe.</p> <p><u>Profil bezpieczeństwa</u> Ozymertynib wykazywał najmniejszą toksyczność, podczas gdy CT + TKI lub sama chemioterapia cechowały się najbardziej niekorzystnym profilem bezpieczeństwa.</p> <p><u>Analizy w podgrupach</u> W analizie w podgrupach monoterapia EGFR-TKI zapewniała większą poprawę przeżycia u pacjentów z delecją egzonu 19, niż z mutacją L858R (HR [95%CI] odpowiednio 0,31 [0,13, 0,75] dla delecji egzonu 19 i 0,48 [0,35, 0,65] dla mutacji L858R).</p> <p>Podsumowując, terapia adjuwantowa lekami z grupy <i>EGFR</i>-TKI, w tym ozymertynibem, z chemioterapią lub bez jej zastosowania, pozwala poprawić przeżywalność w porównaniu z placebo lub samą chemioterapią adjuwantową u chorych na NDRP z mutacją <i>EGFR</i>, po radykalnej resekcji zmian nowotworowych. Ozymertynib zapewnił największe korzyści w zakresie DFS i miał najbardziej korzystny profil bezpieczeństwa spośród 6 uwzględnionych w opracowaniu schematów terapeutycznych.</p> <p>W ramach niniejszej analizy klinicznej odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych, które dotyczyły zastosowania ozymertynibu w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania IB-III, z obecnością mutacji w genie <i>EGFR</i>.</p>

HR: hazard względny; OR: iloraz szans; DFS: przeżycie wolne od choroby; OS: przeżycie całkowite; NDRP: niedrobnokomórkowy rak płuca; *EGFR*: receptor naskórkowego czynnika wzrostu; CT: chemioterapia; *EGFR*-TKI: inhibitory kinaz tyrozynowych (TKI) związanych z receptorem naskórkowego czynnika wzrostu; RCT: randomizowane badanie kliniczne.

14.6. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE

Nie zidentyfikowano badań nieopublikowanych odnoszących się do zastosowania ozymertynibu (produkt leczniczy Tagrisso[®], tabletki powlekane) stosowanego w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania IB-III, z obecnością mutacji w genie *EGFR*.

14.7. WYNIKI DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

Dodatkową analizę bezpieczeństwa ozymertynibu przeprowadzono w oparciu o dane z:

- Charakterystyki Produktu Leczniczego Tagrisso® (ozymertynib, tabletki powlekane) [18];
- podsumowania planu zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*) dla produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) [17];
- przeglądu wiedzy na temat leku Tagrisso i uzasadnienie udzielenia Pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Unii Europejskiej [19];
- Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) [20];
- Ulotki informacyjnej dla pacjentów dla Tagrisso® (ozymertynib) oraz informacja o dopuszczeniu do obrotu w leczeniu adjuwantowym niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacjami *EGFR*, wydane przez *Food and Drug Administration* (FDA) [21];
- informacji dotyczących bezpieczeństwa zidentyfikowanych przez system zgłaszania zdarzeń niepożądanych FDA (FAERS) [22];
- danych z *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [23];
- 3 przeglądów systematycznych z agregacją danych z 2 badań RCT Swarup 2018 [24], Thein 2018 [25], Thein 2018 [26];

Charakterystyka Produktu Leczniczego Tagrisso® (ozymertynib, tabletki powlekane)-[18]

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Badania u pacjentów z NDRP z mutacją w genie EGFR

Dane opisane poniżej odzwierciedlają ekspozycję na produkt leczniczy TAGRISSO u 1 479 pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją w *EGFR*. Pacjenci przyjmowali TAGRISSO w dawce 80 mg na dobę w trzech randomizowanych badaniach klinicznych fazy 3 (ADAURA, w leczeniu uzupełniającym; FLAURA w leczeniu pierwszej linii i AURA3, tylko druga linia leczenia), w 2 badaniach jednoramiennych (AURAex oraz AURA2 - druga lub późniejsza linia leczenia) i w jednym badaniu 1 fazy (AURA1, pierwsza lub późniejsza linia leczenia). Większość działań niepożądanych była w 1 lub 2 stopniu nasilenia. Najczęściej zgłaszanymi niepożądanymi działaniami leku były biegunka (47%), wysypka (45%), zanokcica (33%), suchość skóry (32%) i zapalenie jamy ustnej (24%). Działania niepożądane stopnia 3. oraz stopnia 4. w obu badaniach łącznie wynosiły odpowiednio 10% oraz 0,1%. U pacjentów leczonych produktem leczniczym Tagrisso® w dawce 80 mg raz na dobę, zmniejszenie dawki z powodu działań niepożądanych nastąpiło u 3,4% pacjentów. Zaprzeszczenie stosowania produktu leczniczego z powodu działań niepożądanych nastąpiło u 4,8% pacjentów.

Pacjenci, u których uprzednio występowała śródmiąższowa choroba płuc,ILD spowodowana stosowaniem leków, popromienne zapalenie płuc wymagające leczenia steroidami, lub z jakimikolwiek

objawami klinicznie czynnej ILD byli wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych. Pacjenci z klinicznie istotnymi zaburzeniami rytmu serca i przewodzenia ujawnionymi w spoczynkowym elektrokardiogramie (EKG) (np. odstęp QTc dłuższy niż 470 msec) byli wykluczeni z udziału w tych badaniach. U pacjentów oceniano LVEF w czasie badań przesiewowych, a następnie co 12 tygodni.

Działania niepożądane zostały przyporządkowane kategoriom częstości występowania w poniższej tabeli, o ile było to możliwe w oparciu o częstość występowania porównywalnych zdarzeń niepożądanych w połączonym zbiorze danych u 1 479 pacjentów z NDRP z mutacją w genie *EGFR*, którzy przyjmowali produkt leczniczy Tagrisso® w dawce 80 mg na dobę w badaniach ADAURA, FLAURA, AURA3, AURAex, AURA 2 oraz AURA1.

Działania niepożądane zostały wyszczególnione z podziałem na klasy układów i narządów (SOC) wg 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).

Tabela 31. . Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych ADAURA, FLAURA i AURA^a [18].

Klasa układów i narządów MedDRA SOC	Nazwa wg MedDRA	Kategoria CIOMS / łączna częstość występowania (wszystkie stopnie wg CTCAE) ^b	Częstość występowania w stopniu 3 lub wyższym wg CTCAE
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszone łaknienie	Bardzo często (19%)	1,1%
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Krwawienie z nosa	Często (5%)	0
	Śródmiąższowa choroba płuc ^c	Często (3,7%) ^d	1,1%
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Bardzo często (47%)	1,4%
	Zapalenie jamy ustnej ^e	Bardzo często (24%)	0,5%
Zaburzenia oka	Zapalenie rogówki ^f	Niezbyt często (0,7%)	0,1%
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka ^g	Bardzo często (45%)	0,7%
	Suchość skóry ⁱ	Bardzo często (32%)	0,1%
	Zanokcica ^h	Bardzo często (33%)	0,4%

Klasa układów i narządów MedDRA SOC	Nazwa wg MedDRA	Kategoria CIOMS/ Łączna częstość występowania (wszystkie stopnie wg CTCAE) ^b	Częstość występowania w stopniu 3 lub wyższym wg CTCAE
	Świąd^d	Bardzo często (17%)	0,1%
	Łysienie	Często (4,6%)	0
	Pokrzywka	Często (1,9%)	0,1%
	Rumień wielopostaciowy^k	Niezbyt często (0,3%)	0%
	Zespół Stevensa-Johnsona^m	Rzadko (0,02%)	-
	Zapalenie naczyń w obrębie skóry^l	Niezbyt często (0,3%)	0
	Badania diagnostyczne	Wydłużenie odstępu QTⁿ	Niezbyt często (0,8%)
Wyniki badań laboratoryjnych przedstawione jako zmiana stopnia nasilenia wg CTCAE	Zmniejszenie liczby płytek krwi^o	Bardzo często (53%)	1,2%
	Zmniejszenie liczby limfocytów^o	Bardzo często (62%)	6,1%
	Zmniejszenie liczby neutrofilio	Bardzo często (33%)	3,2%
	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi^o	Często (9%)	0

a) Dane zbiorcze z badań klinicznych ADAURA, FLAURA i AURA (AURA3, AURA-ex, AURA2 i AURA1); przedstawiono wyłącznie zdarzenia odnotowane u pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę produktu leczniczego Tagrisso® jako losowo przydzielone leczenie; b) Wspólne kryteria terminologiczne dotyczące zdarzeń niepożądanych (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), wersja 4.0; c) Obejmuje: śródmiąższowa choroba płuc oraz zapalenie płuc; d) Zgłoszono wystąpienie 5 przypadków stopnia 5. wg CTCAE (zgon); e) Obejmuje: owrzodzenia jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej; f) Obejmuje: uszkodzenie nabłonka rogówki, nadżerkę rogówki, zapalenie rogówki, punktowe zapalenie rogówki; g) Obejmuje: trądzik, zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, wykwity polekowe, rumień, zapalenie mieszków włosowych, krosty, wysypkę, wysypkę rumieniową, wysypkę pęcherzykową, wysypkę uogólnioną, wysypkę plamistą, wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę grudkową, wysypkę krostkową, wysypkę ze świądem, wysypkę pęcherzową, nadżerkę skórną; h) Obejmuje: zaburzenia łożyska paznokci, zakażenie łożyska paznokci, zapalenie łożyska paznokci, przebarwienie paznokci, zaburzenia paznokci, dystrofię paznokci, zakażenie paznokci, odbarwienie/przebarwienie paznokci, bruzdy paznokci, toksyczne oddziaływanie na paznokcie, bolesność paznokci, łamliwość paznokci, oddzielanie się płytki paznokcia od łożyska, odpadanie paznokci, rozmiękanie paznokci, zanokcicę; i) Obejmuje: suchą skórę, wyprysk skórny, pęknięcia skóry, skórę pergaminową, suchość skóry; j) Obejmuje: świąd powiek, świąd, świąd uogólniony; k) U pięciu z 1479 pacjentów uczestniczących w badaniach ADAURA, AURA i FLAURA zgłoszono występowanie rumienia wielopostaciowego. W okresie po wprowadzeniu leku do obrotu także otrzymano zgłoszenia rumienia wielopostaciowego, w tym 7 zgłoszeń w ramach porejestacyjnego nadzoru nad stosowaniem leku (N=3578); l) Szacowana częstość. Górna granica 95% CI dla szacowanego punktu wynosi 3/1142 (0,3%); m) Jedno zdarzenie zostało zgłoszone w badaniu po wprowadzeniu produktu do obrotu, a częstość występowania pochodzi z badań ADAURA, FLAURA i AURA oraz z badania po

wprowadzeniu produktu do obrotu (N=5057); n)Odpowiada częstości występowania u pacjentów wydłużenia odstępu QTcF >500 msec; o)Odpowiada występowaniu odchyień od normy w badaniach laboratoryjnych, a nie zgłaszanych zdarzeń niepożądanych.

Opis wybranych działań niepożądanych

Śródmiąższowa choroba płuc (ang. *interstitial lung disease*, ILD)

W badaniach ADAURA, FLAURA i AURA częstość występowania ILD wynosiła 11% wśród pacjentów pochodzenia japońskiego, 1,6% wśród Azjatów pochodzenia niejapońskiego oraz 2,5% wśród pacjentów pochodzenia nieazjatyckiego. Mediana czasu do wystąpienia ILD lub działania niepożądanego podobnego do ILD wynosiła 84 dni.

Wydłużenie odstępu QTc

Spośród 1479 pacjentów uczestniczących w badaniach ADAURA, FLAURA i AURA leczonych produktem leczniczym Tagrisso® w dawce 80 mg, u 0,8% pacjentów (n=12) stwierdzono odstęp QTc dłuższy niż 500 ms, a u 3,1% pacjentów (n=46) 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 ADAURA, FLAURA lub AURA nie zgłaszano występowania zaburzeń rytmu serca związanych ze zmianami odstępu QTc.

Działania niepożądane dotyczące przewodu pokarmowego

W badaniach ADAURA, FLAURA i AURA, biegunka występowała u 47% pacjentów, z czego u 38% w stopniu 1, u 7,9% w stopniu 2, a u 1,4% w stopniu 3 nasilenia. Nie zgłoszono zdarzeń w stopniu 4 lub 5. Zmniejszenie dawki było konieczne u 0,3% pacjentów, natomiast przerwanie dawkowania u 2% pacjentów. W czterech przypadkach (0,3%) konieczne było zakończenie leczenia. W badaniu ADAURA, FLAURA i AURA3, mediana czasu do wystąpienia biegunki wynosiła odpowiednio 22 dni, 19 dni i 22 dni, natomiast mediana czasu trwania zdarzeń w stopniu 2 wynosiła odpowiednio 11 dni, 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 ADAURA, FLAURA i AURA3 (n=1479) 43% stanowiły osoby w wieku 65 lat lub starsze, a 12% 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) (16% versus 9%). 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% w porównaniu do 8%). 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 (46% w porównaniu do 31%) i wydłużenie odstępu QTc (12% w porównaniu do 5%) niż pacjenci o większej masie ciała (≥ 50 kg).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Polska

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji

Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Przedawkowanie

W badaniach klinicznych produktu leczniczego Tagrisso® niewielka liczba pacjentów była leczona produktem leczniczym Tagrisso® w dawkach dobowych do 240 mg bez występowania objawów toksyczności ograniczających dawkę. W tych badaniach u pacjentów, którzy byli leczeni produktem leczniczym Tagrisso® w dawkach dobowych 160 mg oraz 240 mg nastąpiło zwiększenie częstości występowania oraz nasilenia szeregu typowych zdarzeń niepożądanych wywoływanych przez inhibitory domeny kinazy tyrozynowej *EGFR* (przede wszystkim biegunki oraz wysypki skórnej) w porównaniu z pacjentami przyjmującymi lek w dawce 80 mg. Dostępne jest ograniczone doświadczenie dotyczące przypadków niezamierzonego przedawkowania u ludzi. Wszystkie przypadki były odosobnionymi

incydentami u pacjentów, którzy omyłkowo przyjęli dodatkową dawkę produktu leczniczego TAGRISSO, bez jakichkolwiek konsekwencji klinicznych. W przypadku przedawkowania produktu leczniczego Tagrisso® nie jest dostępne żadne swoiste leczenie. W przypadku podejrzenia przedawkowania, należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tagrisso® i wdrożyć odpowiednie postępowanie objawowe.

Właściwości farmakokinetyczne

Parametry farmakokinetyczne ozymertynybu zostały scharakteryzowane u osób zdrowych oraz u pacjentów z NDRP. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej ustalono, że pozorny klirens osoczowy ozymertynybu wynosi 14,3 l/h, pozorna objętość dystrybucji wynosi 918 l, a biologiczny czas półtrwania w fazie eliminacji wynosi w przybliżeniu 44 godziny. Wartości AUC oraz C_{max} zwiększają się proporcjonalnie do dawki w zakresie dawek od 20 do 240 mg. Podawanie ozymertynybu raz na dobę skutkuje w przybliżeniu 3-krotną kumulacją, przy czym ekspozycja właściwa dla stanu stacjonarnego jest osiągnięta do 15. dnia podawania produktu leczniczego. W stanie stacjonarnym stężenia leku krążącego w osoczu typowo utrzymują się w zakresie do 1,6-krotności kumulacji po podawaniu leku co 24 godziny.

Wchłanianie

Po doustnym podaniu produktu leczniczego Tagrisso®, maksymalne stężenie ozymertynybu w osoczu było osiągane po czasie (min-max) t_{max} o medianie wynoszącej 6 (3-24) godzin, przy czym u niektórych pacjentów obserwowano szereg maksimów w czasie pierwszych 24 godzin. Bezwzględna biodostępność produktu leczniczego Tagrisso® wynosi 70% (90% CI; 67, 73). Na podstawie klinicznego badania farmakokinetycznego u pacjentów przyjmujących lek w dawce 80 mg stwierdzono, że przyjmowanie pokarmu nie zmienia biodostępności ozymertynybu w klinicznie istotnym stopniu (zwiększenie AUC o 6% (90% CI -5, 19) oraz zmniejszenie C_{max} o 7% (90% CI -19, 6)). U zdrowych ochotników, którym podawano tabletkę 80 mg w warunkach podwyższonego pH soku żołądkowego w wyniku podawania omeprazolu przez 5 dni, ekspozycja na ozymertynyb pozostawała niezmienną (zwiększenie AUC oraz C_{max} odpowiednio o 7% oraz 2%), a 90% CI dla współczynnika ekspozycji zawierał się w granicach 80-125%.

Dystrybucja

Oszacowana w populacji średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}/F) ozymertynybu wynosi 918 l, co wskazuje na bardzo znaczną kumulację leku w tkankach. W warunkach *in vitro*, wiązanie białek osocza przez ozymertynyb wynosi 94,7% (5,3% wolnego). Wykazano również, że ozymertynyb wiąże się kowalencyjnie z białkami osocza szczura i człowieka, ludzkimi albuminami surowicy, a także z komórkami wątrobowymi szczura i człowieka.

Metabolizm

Wyniki badań *in vitro* wskazują, że ozymertynib jest metabolizowany głównie przez enzymy CYP3A4 oraz CYP3A5. Jednakże na podstawie aktualnie dostępnych danych, nie można całkowicie wykluczyć alternatywnych szlaków metabolicznych. Na podstawie wyników badań *in vitro* zidentyfikowano następnie 2 farmakologicznie czynne metabolity (AZ7550 oraz AZ5104) w osoczu gatunków zwierząt testowanych w badaniach nieklinicznych oraz u ludzi po doustnym podaniu ozymertynibu; metabolit AZ7550 wykazuje podobny profil farmakologiczny do profilu produktu leczniczego Tagrisso®, podczas gdy metabolit AZ5104 wykazuje większą siłę oddziaływania wobec *EGFR*, zarówno zmutowanych, jak i typu dzikiego. Oba metabolity pojawiają się powoli w osoczu po podaniu produktu leczniczego Tagrisso® u pacjentów, przy czym mediana czasu (min-max) t_{max} wynosi odpowiednio 24 (4-72) oraz 24 (6-72) godziny. W osoczu człowieka macierzysty związek ozymertynibu stanowił 0,8%, a 2 metabolity stanowiły 0,08% oraz 0,07% całkowitej radioaktywności, przy czym większość radioaktywności jest kowalencyjnie związana z białkami osocza. Średnia geometryczna ekspozycji na zarówno AZ5104 jak i AZ7550, na podstawie oznaczeń AUC, stanowiła w przypadku każdego z tych metabolitów w przybliżeniu 10% ekspozycji na ozymertynib w stanie stacjonarnym. Główny szlak metaboliczny ozymertynibu stanowi utlenianie oraz dealkilacja. Co najmniej 12 składników obserwowano w zbiorczych próbkach moczu oraz kału u ludzi, przy czym 5 składników stanowiło >1% dawki, spośród których niezmienny ozymertynib, AZ5104 oraz AZ7550 stanowiły w przybliżeniu 1,9, 6,6 oraz 2,7% dawki, podczas gdy koniugat cysteinyłowy (M21) oraz nieznaną metabolit (M25) stanowiły odpowiednio 1,5% oraz 1,9% dawki. Na podstawie wyników badań *in vitro* wiadomo, że ozymertynib jest kompetycyjnym inhibitorem CYP 3A4/5, lecz nie CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 oraz 2E1 w klinicznie istotnych stężeniach. Na podstawie wyników badań *in vitro* wiadomo, że w klinicznie istotnych stężeniach ozymertynib nie jest inhibitorem UGT1A1 oraz UGT2B7 w wątrobie. Jelitowe hamowanie UGT1A1 jest możliwe, lecz jego kliniczny wpływ jest nieznan.

Eliminacja

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 20 mg 67,8% dawki stwierdzano w kale (1,2% w postaci substancji macierzystej), podczas gdy 14,2% podanej dawki (z czego 0,8% w postaci substancji macierzystej) wykrywano w moczu do 84 dnia po pobraniu próbki. Niezmienny ozymertynib stanowił w przybliżeniu 2% wydalanych substancji, z czego 0,8% w moczu a 1,2% w kale.

Interakcje z białkami transportowymi

W badaniach *in vitro* wykazano, że ozymertynib nie jest substratem dla OATP1B1 oraz OATP1B3. W warunkach *in vitro*, ozymertynib nie hamuje OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, OCT2 oraz MATE2K w klinicznie istotnych stężeniach.

Na podstawie badań *in vitro* stwierdzono, że ozymertynib jest substratem dla glikoproteiny P oraz białka oporności raka piersi (ang. *breast cancer resistant protein*, BCRP), lecz nie przewiduje się występowania klinicznie istotnych interakcji. Na podstawie danych z badań *in vitro* stwierdzono, że ozymertynib jest inhibitorem BCRP i glikoproteiny P (P-gp).

Szczególne grupy pacjentów

Analizy farmakokinetyki populacyjnej (n=1367) nie ujawniły klinicznie istotnych zależności między przewidywaną ekspozycją w stanie stacjonarnym (AUC_{ss}) a wiekiem (zakres wieku: 25 do 91 lat), płcią (65% stanowiły kobiety), pochodzeniem etnicznym (z uwzględnieniem pacjentów rasy białej, orientalnej, pochodzenia japońskiego, pochodzenia chińskiego, a także pacjentów nie-białych nie-Azjatów), linią leczenia oraz statusem pacjenta ze względu na palenie tytoniu (n=34 aktualni palacze, n=419 uprzedni palacze). Analiza farmakokinetyki populacyjnej wskazała, że masa ciała jest istotną zmienną towarzyszącą, a w zakresie masy ciała od 88 kg do 43 kg spodziewana zmiana AUC_{ss} ozymertynibu wynosi odpowiednio mniej niż 20% (kwantyle 95% do 5%) przy porównaniu z AUC_{ss} dla mediany masy ciała wynoszącej 61 kg. Uwzględniając skrajne wartości masy ciała, z zakresu <43 kg do >88 kg, ilości względne metabolitu AZ5104 wynosiły odpowiednio od 11,8% do 9,6%, podczas gdy ilości względne metabolitu AZ7550 były w zakresie od 12,8% do 8,1%. Na podstawie farmakokinetycznej analizy populacyjnej stwierdzono, że stężenie albumin w surowicy jest istotną zmienną towarzyszącą, ze spodziewaną zmianą AUC_{ss} ozymertynibu <30% w zakresie stężenia albumin w surowicy odpowiednio od 29 do 46 g/l (kwantyle 95% do 5%) przy porównaniu z AUC_{ss} dla mediany stężenia albumin w surowicy wynoszącej 39 g/l. Zmiany ekspozycji z powodu różnic masy ciała lub stężenia albumin w surowicy nie są uważane za klinicznie istotne.

Zaburzenie czynności wątroby

Ozymertynib jest eliminowany głównie za pośrednictwem wątroby i dlatego u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby możliwe jest zwiększenie ekspozycji na lek. Nie zostało przeprowadzone badanie farmakokinetyczne u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Na podstawie wyników analizy farmakokinetyki populacyjnej nie stwierdzono żadnych zależności między wskaźnikami czynności wątroby (AlAT, AspAT, bilirubina) a ekspozycją na ozymertynib. Wykazano wpływ na farmakokinetykę ozymertynibu markera zaburzenia czynności wątroby, jakim jest stężenie albumin w surowicy. Badania kliniczne, które zostały przeprowadzone wykluczały z udziału pacjentów z aktywnością AspAT lub AlAT >2,5-krotności górnej granicy normy (GGN), lub jeżeli podwyższona aktywność spowodowana podstawową chorobą nowotworową była >5,0-krotności GGN (górnej granicy normy), lub stężenie bilirubiny całkowitej było >1,5-krotności GGN. W oparciu o analizę farmakokinetyczną ekspozycja na ozymertynib u 134 pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby, 8 pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby oraz u 1216 pacjentów z prawidłową czynnością wątroby była podobna. Brak dostępnych danych u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

Zaburzenie czynności nerek

Nie zostało przeprowadzone badanie farmakokinetyczne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Na podstawie wyników analizy farmakokinetycznej 593 pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności nerek (CLCr [klirens kreatyniny] od 60 do mniej niż 90 ml/min), 254 pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (CLCr od 30 do < niż 60 ml/min), 5 pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (CLCr od 15 do < niż 30 ml/min) oraz 502 pacjentów z prawidłową czynnością nerek (CLCr większy lub równy 90 ml/min), stwierdzono, że ekspozycje na ozymertynib są podobne. Ciężkie zaburzenie czynności nerek może wpływać na eliminację produktów leczniczych wydalanych przy udziale wątroby. Pacjenci z klirensiem kreatyniny (CLCr) poniżej 15 ml/min nie byli włączeni do udziału w badaniach klinicznych.

Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Główne obserwacje poczynione w badaniach toksyczności dawek powtarzanych przeprowadzonych na szczurach i psach obejmowały zmiany zanikowe, zapalne i (lub) zwyrodnieniowe nabłonków rogówki (z towarzyszącymi zaburzeniami przejrzystości i zmętnieniem rogówki u psów w badaniu okulistycznym), przewodu pokarmowego (w tym języka), skóry, a także męskich i żeńskich narządów płciowych i dróg rodnych, z wtórnymi zmianami w śledzionie. Te zmiany występowały przy stężeniach w osoczu mniejszych niż obserwowane u pacjentów przyjmujących lek w dawce terapeutycznej 80 mg. Zmiany obecne po 1 miesiącu podawania produktu były zasadniczo odwracalne w czasie do 1 miesiąca po zaprzestaniu podawania produktu, za wyjątkiem częściowego ustąpienia niektórych zmian w rogówce. Ozymertynib przenikał barierę krew-mózg u małpy makaka (podanie dożylnie), szczura i myszy (podanie doustne). Dane z badań nieklinicznych wskazują, że ozymertynib i jego metabolit (AZ5104) hamują kanał h-ERG i nie można wykluczyć wpływu na wydłużenie odstępu QTc.

Ozymertynib nie powodował uszkodzeń materiału genetycznego w badaniach prowadzonych w warunkach *in vitro* i *in vivo*. Ozymertynib nie wykazywał potencjalnego działania rakotwórczego, gdy lek był podawany doustnie transgenicznym myszom TgrasH2 przez 26 tygodni.

Toksyczne oddziaływanie na płodność

Stwierdzono zmiany zwyrodnieniowe w jądrach szczurów i psów podlegających ekspozycji na ozymertynib przez ≥ 1 miesiąc oraz zaobserwowano zmniejszenie płodności samców szczura po ekspozycji na ozymertynib przez 3 miesiące. Te zmiany obserwowano przy klinicznie istotnych poziomach stężeń w osoczu. Zmiany histopatologiczne stwierdzane w jądrach po podawaniu leku przez 1 miesiąc były odwracalne u szczurów; jednakże, nie można definitywnie stwierdzić odwracalności tych zmian u psów. Na podstawie badań w modelu zwierzęcym ustalono, że płodność u samic może być upośledzona pod wpływem leczenia ozymertynibem. W badaniach toksyczności dawek powtarzanych u samic szczura poddanych ekspozycji na ozymertynib przez ≥ 1 miesiąc na klinicznie istotnym poziomie

stężeń w osoczu, obserwowano zwiększoną częstość występowania okresu bezruchowego, zwyrodnienia ciałek żółtych w jajnikach oraz ścieńczenie nabłonka macicy i pochwy. Zmiany w jajnikach obserwowane po podawaniu leku przez 1 miesiąc były odwracalne. W badaniu nad płodnością u samic szczura wykazano, że podawanie ozymertynibu w dawce 20 mg/kg/dobę (odpowiadającej rekomendowanej dawce dobowej w zastosowaniach klinicznych wynoszącej 80 mg) nie wywierało wpływu na cykl rujowy oraz na liczbę samic zachodzących w ciążę, lecz powodowało wczesne obumarcie płodów. Zjawisko to przemijało po 1 miesiącu od zaprzestania dawkowania.

W zmodyfikowanym badaniu rozwoju zarodkowo-płodowego u szczurów ozymertynib powodował obumieranie zarodków, gdy był podawany ciężarnym samicom szczura przed zagnieżdżeniem zarodka. Taki wpływ obserwowany był przy tolerowanej przez ciężarne samice szczura dawce 20 mg/kg, po której ekspozycja na lek była równoważna ekspozycji u ludzi przy zalecanej dawce 80 mg raz na dobę (na podstawie całkowitej wartości AUC). Ekspozycja po dawkach wynoszących 20 mg/kg i więcej stosowanych w okresie organogenezy skutkowałą zmniejszeniem masy płodów, lecz nie miała szkodliwego wpływu na organizmy matek ani na morfologię narządów trzewnych płodów. Gdy ozymertynib był podawany ciężarnym samicom szczura przez cały okres ciąży a następnie w okresie wczesnej laktacji, obserwowano możliwą do wykazania ekspozycję na ozymertynib i jego metabolity u młodych ssących pierś matki, a także zmniejszenie przeżycia osesków i upośledzony wzrost młodych (po dawkach wynoszących 20 mg/kg i wyższych).

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. W trakcie leczenia produktem leczniczym Tagrisso® nie należy stosować ziela dziurawca.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ocena mutacji w genie kodującym EGFR

Jeżeli rozważane jest zastosowanie produktu leczniczego Tagrisso® w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u pacjentów z NDRP potwierdzenie mutacji (delecja w egzonie 19 – Ex19del lub substytucji w egzonie 21 L858R) jest warunkiem koniecznym do inicjacji terapii ozymertynibem. Ocena obecności mutacji powinna zostać przeprowadzona w laboratoriach klinicznych z wykorzystaniem zwalidowanych testów na podstawie DNA z materiału histologicznego pozyskanego podczas biopsji lub z materiału pooperacyjnego.

Jeżeli rozważane jest zastosowanie produktu leczniczego Tagrisso® w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego NDRP, ważne jest, aby potwierdzona została obecność mutacji w genie kodującym *EGFR*. Oznaczenie należy wykonać przy użyciu walidowanej metody testowej z użyciem DNA pozyskanego z tkanki guza lub wolnego krążącego DNA nowotworowego (ctDNA) pozyskanego z osocza.

Dodatni wynik oznaczenia statusu mutacji w genie kodującym *EGFR* (mutacje aktywujące w genie *EGFR* w przypadku pierwszej linii leczenia lub mutacje oporności T790M w przypadku progresji w trakcie lub

po zakończonej terapii inhibitorami kinaz tyrozynowych) testem przeznaczonym do badania materiału z tkanki guza lub z próbki osocza wskazuje na to, że pacjent kwalifikuje się do leczenia produktem leczniczym Tagrisso®. Jednakże, w przypadku oznaczania mutacji na podstawie badania ctDNA z próbki osocza i uzyskania wyniku ujemnego zalecane jest, o ile tylko jest to możliwe, wykonanie testu z wykorzystaniem tkanki guza, ze względu na możliwość uzyskiwania wyników fałszywie ujemnych w badaniu z próbki osocza. Do oceny należy wykorzystać wyłącznie stabilne, wiarygodne i czułe testy o udowodnionej użyteczności w diagnostyce mutacji w genie kodującym *EGFR* w DNA wyekstrahowanym z komórek nowotworu (z tkanki guza lub z próbki osocza).

Śródmiąższowa choroba płuc

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Tagrisso® w ramach badań klinicznych obserwowano występowanie ciężkiej, zagrażającej życiu lub prowadzącej do zgonu śródmiąższowej choroby płuc (ang. *Interstitial Lung Disease*, *ILD*) lub reakcje podobne do *ILD* (np. zapalenie płuc). W większości przypadków poprawa lub całkowite ustąpienie tego stanu następowało po przerwaniu stosowania leku. Pacjenci, u których uprzednio występowała śródmiąższowa choroba płuc, lub lekopochna *ILD*, lub popromienne zapalenie płuc wymagające leczenia steroidami oraz pacjenci z jakimikolwiek objawami klinicznie czynnej *ILD* byli wykluczani z udziału w badaniach klinicznych.

W badaniach klinicznych ADAURA, FLAURA i AURA występowanie śródmiąższowej choroby płuc (*ILD*) lub reakcji podobnych do *ILD* zgłaszano u 3,7% spośród 1479 pacjentów, którzy otrzymywali produkt leczniczy Tagrisso®. Odnotowano 5 zgonów w przypadku leczenia pacjentów z miejscowo zaawansowanym i uogólnionym *NDRP*. Nie odnotowano żadnego zgonu w przypadku leczenia uzupełniającego ozymertynibem. Częstość występowania *ILD* wynosiła 10,94% wśród Japończyków, 1,6% wśród Azjatów oraz 2,5% wśród pacjentów pochodzenia nieazjatyckiego.

U wszystkich pacjentów, u których dojdzie do wystąpienia ostrych objawów i (lub) niewyjaśnionego nasilenia objawów ze strony układu oddechowego (np. duszności, kaszlu, gorączki), należy natychmiast wykonać badania w celu wykluczenia *ILD*. W trakcie tej diagnostyki należy wstrzymać stosowanie tego produktu leczniczego. W przypadku potwierdzenia rozpoznania śródmiąższowej choroby płuc należy zaprzestać stosowania produktu leczniczego Tagrisso® i wdrożyć odpowiednie postępowanie u pacjenta. Wznowienie podawania produktu leczniczego Tagrisso® należy rozważyć wyłącznie po dokładnym uwzględnieniu korzyści i ryzyka u danego pacjenta.

Wydłużenie odstępu QTc

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Tagrisso® może wystąpić wydłużenie odstępu *QTc*. Wydłużenie odstępu *QTc* może prowadzić do zwiększenia ryzyka wystąpienia tachyarytmii komorowych (np. *torsade de pointes*) lub nagłego zgonu. W badaniach ADAURA, FLAURA i AURA nie zgłaszano występowania u pacjentów jakichkolwiek incydentów arytmii. Pacjenci z klinicznie istotnymi zaburzeniami rytmu i przewodzenia stwierdzonymi na podstawie spoczynkowych zapisów

elektrokardiograficznych (EKG) (np. z odstępem QTc powyżej 470 msec) byli wykluczeni z udziału w tych badaniach.

O ile to możliwe, należy unikać stosowania ozymertynibu u pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT. Należy rozważyć okresowe monitorowanie z wykonywaniem zapisów elektrokardiograficznych (EKG) oraz oznaczeń stężeń elektrolitów u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, zaburzeniami gospodarki elektrolitowej, a także u tych pacjentów, którzy przyjmują produkty lecznicze, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QTc. Należy wstrzymać stosowanie u pacjentów, u których dojdzie do wydłużenia odstępu QTc powyżej 500 ms w co najmniej 2 odrębnych badaniach EKG do czasu powrotu odstępu QTc do wartości mniejszej niż 481 ms lub do powrotu odstępu QTc do wartości wyjściowej, jeżeli odstęp QTc wynosi 481 ms lub więcej, a następnie należy wznowić stosowanie produktu leczniczego Tagrisso® w zmniejszonej dawce. Należy trwale zaprzestać stosowania ozymertynibu u pacjentów, u których nastąpi wydłużenie odstępu QTc w połączeniu z którymkolwiek spośród następujących zaburzeń: *torsade de pointes*, polimorficzny częstoskurcz komorowy, objawy ciężkich zaburzeń rytmu serca.

Zmiany kurczliwości serca

W badaniach klinicznych, u pacjentów leczonych lekiem Tagrisso®, u których wykonano pomiar frakcji wyrzutowej lewej komory serca (ang. LVEF) w warunkach wyjściowych oraz co najmniej jeden pomiar kontrolny, zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) o 10 punktów procentowych lub większe oraz zmniejszenie do mniej niż 50% występowały u 3,2% pacjentów (40/1233). U pacjentów z kardiologicznymi czynnikami ryzyka oraz z zaburzeniami, które mogą wpływać na LVEF, należy rozważyć prowadzenie monitorowania czynności serca, w tym pomiary LVEF w warunkach wyjściowych oraz w trakcie leczenia. U pacjentów, u których wystąpią istotne objawy przedmiotowe lub podmiotowe ze strony serca podczas leczenia, należy rozważyć prowadzenie monitorowania czynności serca, w tym pomiary LVEF. W przypadku kontrolowanego placebo badania ADAURA z zastosowaniem produktu leczniczego Tagrisso® w leczeniu uzupełniającym 1,6% (5/312) w grupie pacjentów otrzymujących ozymertynib oraz 1,5% (5/331) z grupy kontrolnej doświadczyło LVEF zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) o 10 punktów procentowych lub większe oraz zmniejszenie do mniej niż 50%.

Zapalenie rogówki

Zapalenie rogówki zgłaszano u 0,7% (n=10) spośród 1479 pacjentów leczonych lekiem Tagrisso® w ramach badań ADAURA, FLAURA i AURA. Pacjenci z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi wskazującymi na zapalenie rogówki, takimi jak ostre lub nasilające się: zapalenie oka, łzawienie, nadwrażliwość na światło, niewyraźne widzenie, ból oka i (lub) zaczerwienienie oka, powinni zostać niezwłocznie skierowani do lekarza okulisty.

Wiek i masa ciała

Pacjenci w podeszłym wieku (> 65 lat) lub pacjenci o niskiej masie ciała (<50 kg) mogą być narażeni

Produkt leczniczy Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z obecnością mutacji w genie *EGFR*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



na zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych stopnia 3. lub wyższego. Zaleca się ściśle monitorowanie tych pacjentów.

Sód

Lek ten zawiera <1 mmol sodu (23 mg) w tabletkach 40 mg lub 80 mg, więc zasadniczo jest uznawany jako „wolny od sodu”.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobietom zdolnym do poczęcia dziecka należy zalecać unikanie zajścia w ciążę w okresie przyjmowania produktu leczniczego Tagrisso®. Pacjentkom i pacjentom należy zalecać stosowanie skutecznej antykoncepcji przez następujące okresy po zakończeniu leczenia tym produktem leczniczym: co najmniej przez 2 miesiące w przypadku kobiet oraz 4 miesiące w przypadku mężczyzn. Nie można wykluczyć ryzyka zmniejszonej ekspozycji na hormonalne leki antykoncepcyjne.

Ciąża

Brak lub dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące stosowania ozymertynibu u kobiet w ciąży. W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach wykazano toksyczny wpływ produktu na rozród (obumarcie zarodka, zmniejszony wzrost płodu i zgony noworodków). Na podstawie mechanizmu działania i danych z badań nieklinicznych wiadomo, że ozymertynib może powodować uszkodzenie płodu, jeżeli jest podawany kobiecie w ciąży. Produktu leczniczego Tagrisso® nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny pacjentki wymaga leczenia ozymertynibem.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy ozymertynib lub jego metabolity są wydzielane w mleku kobiecym. Nie są dostępne wystarczające informacje dotyczące wydzielania ozymertynibu lub jego metabolitów w mleku zwierząt. Jednakże, ozymertynib i jego metabolity były wykrywane u osesków i obserwowano niekorzystny wpływ na wzrost szczeniąt i ich przeżycie. Nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią. Kobiety karmiące piersią powinny zaprzestać karmienia piersią na czas przyjmowania produktu leczniczego Tagrisso®.

Płodność

Nie ma żadnych danych dotyczących wpływu produktu leczniczego Tagrisso® na płodność u ludzi. W badaniach na zwierzętach wykazano, że ozymertynib oddziałuje na narządy rozrodcze samców i samic i mógłby powodować upośledzenie płodności.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Tagrisso® nie wykazuje żadnego lub wykazuje jedynie pomijalny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn i urządzeń.

Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*) dla produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) [17]

W ramach podsumowania aspektów związanych z bezpieczeństwem stosowania ozymertynibu, w podsumowaniu Planu Zarządzania Ryzykiem sporządzonym w lutym 2018 roku, zidentyfikowano, omówiono i przedstawiono sposoby prewencji dla szeregu działań niepożądanych, jakie mogą zaistnieć podczas stosowania analizowanej interwencji. Dane przedstawione w podsumowaniu Planu Zarządzania Ryzykiem zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 32. Zidentyfikowane istotne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w czasie stosowania produktu leczniczego Tagrisso® wraz z proponowanym podejściem prewencyjnym [17].

Ryzyko	Dowody na powiązanie ryzyka z lekiem	Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Środki minimalizacji ryzyka
Istotne zidentyfikowane ryzyko			
Ciężkie zapalenie płuc, zwane śródmiąższową chorobą płuc (ILD)	<p>Rozwój zdarzeń podobnych do ILD został prospektywnie zidentyfikowany jako potencjalny problem dotyczący bezpieczeństwa na podstawie przeglądu stosowania innych leków EGFR-TKI i dlatego został uznany za temat szczególnego zainteresowania w programie rozwoju klinicznego ozymertynibu. Po dokonaniu oceny wszystkich dostępnych danych, śródmiąższową chorobę płuc (ILD) dodano jako wymienione działanie niepożądane w punkcie 4.8 (Działania niepożądane) ChPL ozymertynibu, a sformułowanie dotyczące wykrywania i postępowania w przypadku potencjalnych/potwierdzonych zdarzeń związanych z śródmiąższową chorobą płuc wprowadzono w punkcie 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) oraz punkcie 4.2 (Dawkowanie i sposób podawania).</p>	<p>ILD została zauważona jako potencjalnie zagrażające życiu powikłanie leczenia innymi lekami TKI- <i>EGFR</i> (erlotynib, gefitynib i afatynib) i zwykle obserwuje się je w ciągu pierwszego miesiąca terapii.</p> <p>Czynniki ryzyka obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wcześniejszą chemioterapię; - wcześniejszą radioterapię płuc; - istniejącą wcześniej miąższową chorobę płuc; - przerzutową chorobę płuc i współistniejącą infekcję płuc. <p>Kudooh i współpracownicy donoszą, że inne czynniki ryzyka ILD obejmują starszy wiek, zły stan sprawności wg ECOG (≥ 2), palenie tytoniu, niedawne rozpoznanie NDRP, pogorszenie stanu płuca w tomografii komputerowej, istniejącą wcześniej przewlekłą ILD, współistniejącą chorobę serca i pochodzenie etniczne (japońskie).</p> <p>W badaniu kliniczno-kontrolnym obejmującym 227 pacjentów z ILD z <i>Lung Tissue Research Consortium</i> z siedzibą w USA, z mutacją <i>EGFR</i> związana ze zmianami poziomu <i>EGFR</i> i zwiększonym ryzykiem raka również wykazała podwyższone ryzyko ILD (OR=1,33, 95% CI=1,07 –1,66, P=0,0099), przy czym częstość alleli A była istotnie wyższa w stwierdzonych przypadkach (64%) niż w grupie kontrolnej (57%). Związek genotypu pozostał istotny po dostosowaniu do wieku i płci ($p=0,0087$).</p> <p>Związek między potencjalnymi czynnikami ryzyka rozwoju śródmiąższowej choroby płuc u pacjentów leczonych ozymertynibem został także zbadany za pomocą prostych jednowymiarowych analiz dla specyficznych czynników ryzyka</p>	<p>ILD (termin pogrupowany) jest wymieniony jako ADR w punkcie 4.8 (Działania niepożądane) ChPL Tagrisso®.</p> <p>Odpowiednie sformułowanie w punkcie 4.2 (Dawkowanie i sposób podawania) i punkcie 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania) w aktualnym ChPL dotyczące znaczenia wykrycia i późniejszego postępowania z ILD.</p> <p>Porady dla pacjentów dotyczące zgłaszania istotnej historii medycznej przed rozpoczęciem leczenia i/lub zgłaszania wszelkich istotnych objawów podczas leczenia znajdują się w Ulotce dla Pacjenta.</p>

Ryzyko	Dowody na powiązanie ryzyka z lekiem	Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Środki minimalizacji ryzyka
		(zidentyfikowanych z literatury). Jedynym czynnikiem, który wykazał iloraz szans (OR) z dolną granicą 95% CI powyżej 1, było pochodzenie etniczne, przy czym ryzyko rozwoju ILD u pacjentów pochodzenia japońskiego/azjatyckiego było nieco wyższe niż u pacjentów pochodzenia nieazjatyckiego w innych krajach.	
Istotne potencjalne ryzyko			
Niewydolność serca	<p>W badaniach farmakologicznych in vitro wykazano, że ozymertynib i metabolity AZ5104 i AZ7550 hamują HER2 (znany również jako erbB2) w kontekście linii komórek nowotworowych. Hamowanie HER2 było wcześniej związane z potencjalnym ryzykiem zmniejszenia LVEF u niektórych pacjentów, którym podawano trastuzumab po terapii opartej na antracyclinie; jednak analizy LVEF w nowszych małowcząsteczkowych inhibitorach HER2, w tym nieodwracalnych inhibitorach, pokazują, że związek między hamowaniem HER2 a spadkiem LVEF nie jest rozstrzygający. Ponadto wykazano, że nowsze inhibitory HER2 (np. afatynib) nie są związane z tym ryzykiem.</p> <p>Chociaż nie ma bezpośrednich dowodów na to, że hamowanie erbB2 jest związane z niewydolnością serca lub spadkiem LVEF, rola inhibitorów erbB2 w czynności serca nie jest w pełni wyjaśniona, a zatem istnieje potencjalne ryzyko roli erbB2 w stresie /reakcji powrotu do zdrowia po uszkodzeniu serca (np. zawał mięśnia sercowego). Mając na uwadze tę hipotezę mechanistyczną, firma AstraZeneca, w porozumieniu z ekspertami wewnętrznymi i zewnętrznymi, wdrożyła plan klinicznego monitorowania serca w celu oceny potencjalnego wpływu ozymertynibu na LVEF. Rutynowe monitorowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ocena kardiologa zewnętrznego, pozwala ocenić potencjalny wpływ leku na etiologię i powrót do zdrowia po zdarzeniach sercowych.</p>	<p>Czynniki ryzyka rozwoju niewydolności serca obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek (zwiększone ryzyko u pacjentów powyżej 65 lat) i pochodzenie etniczne (zwiększone ryzyko u Afro-amerikanów, w porównaniu z osobami z innego pochodzenia); - inne choroby serca, takie jak arytmia, kardiomiopatia, wrodzone wady serca lub wady zastawek serca; - choroba niedokrwienna serca; - wcześniejsze uszkodzenie serca spowodowane zawałem mięśnia sercowego; - cukrzyca lub inne choroby metaboliczne; - ciężka otyłość; - długotrwały alkoholizm lub nadużywanie narkotyków; - długotrwałe wysokie ciśnienie krwi; - wcześniejsze leczenie raka, np. antracykliny lub radioterapia klatki piersiowej. <p>W celu ułatwienia oceny potencjalnych czynników ryzyka zmiany pomiarów LVEF (jako prekursora niepożądanego wyniku klinicznego niewydolności serca) u pacjentów leczonych ozymertynibem, przeprowadzona została analiza odpowiedzi na ekspozycję, mająca na celu zbadanie potencjalnego związku między ekspozycją farmakokinetyczną na ozymertynib a zmniejszeniem minimalnej lub maksymalnej zmiany w stosunku do wyjściowego pomiaru LVEF i zdarzeń związanych z LVEF na podstawie danych z badań AURA, AURA2, AURA3 i FLAURA. W analizie nie zidentyfikowano żadnych współzmiennych potencjalnie zakłócających</p>	<p>Odpowiednie sformułowanie w punkcie 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania) aktualnej ChPL zaleca lekarzom przepisującym lek rozważyć monitorowanie pacjentów z kardiologicznymi czynnikami ryzyka lub tych, u których podczas leczenia wystąpią istotne objawy/objawy sercowe.</p> <p>Porady dla pacjentów dotyczące zgłaszania istotnych w zakresie wywiadu kardiologicznego informacji przed rozpoczęciem leczenia i/lub zgłaszania wszelkich istotnych objawów podczas leczenia znajdują się w Ulotce dla Pacjenta.</p>

Ryzyko	Dowody na powiązanie ryzyka z lekiem	Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Środki minimalizacji ryzyka
	<p>Po przeanalizowaniu danych uzyskanych w badaniu AURA3 stwierdzono nierównowagę liczbową w liczbie pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi z powodu niewydolności serca lub kardiomiopatii oraz spadków LVEF między 2 ramionami leczenia (ozymertynib w porównaniu z chemioterapią). Podobną nierównowagę liczbową odnotowano również między grupami leczenia (ozymertynib w porównaniu ze standardową terapią [erlotynib lub gefitynib]) w badaniu FLAURA. Jednak na podstawie wszystkich dostępnych dowodów ogólna interpretacja nie potwierdza związku przyczynowego między ozymertynibem a zmianami kurczliwości serca objawiającymi się spadkiem LVEF lub niewydolnością serca. Niemniej jednak, biorąc pod uwagę potencjalny wpływ zmniejszenia LVEF na poszczególnych pacjentów ze współistniejącymi kardiologicznymi czynnikami ryzyka i ponieważ nie można całkowicie wykluczyć działania leku, potencjalne ryzyko niewydolności serca (nazwane tak w celu odzwierciedlenia miary potencjalnego niekorzystnego wyniku klinicznego zmian kurczliwości serca) pozostaje w trakcie oceny jako ważne potencjalne ryzyko.</p>	<p>związek między ekspozycją a prawdopodobieństwem zdarzenia LVEF, chociaż istniały przesłanki, że pacjenci pochodzenia kaukaskiego mają wyższe ryzyko zdarzenia LVEF niż Azjaci lub osoby z innych grup etnicznych. Zbadano również kilka współzmiennych historii medycznej, tj. nadciśnienie, stosowanie statyn, cukrzycę, chorobę niedokrwinną serca, niewydolność serca, chorobę wieńcową, niedoczynność tarczycy i hipoalbuminemię. Dla żadnej z tych zmiennych towarzyszących nie zidentyfikowano wskazania do związku z prawdopodobieństwem zdarzenia LVEF. Nie uwzględniono historii medycznej zawału mięśnia sercowego, kardiomiopatii i zwężenia aorty, ponieważ wystąpiła bardzo niewielka liczba przypadków analizowanych zdarzeń.</p>	
Brakujące informacje			
Stosowanie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek	-	-	Odpowiednie sformułowanie w punkcie 4.2 (Dawkowanie i sposób podawania) i punkcie 5.2 (Właściwości farmakokinetyczne) ChPL dotyczące podawania ozymertynibu w tej populacji pacjentów.
Stosowanie u pacjentów z wydolnością ECOG ≥ 2	-	-	Brak
Stosowanie u pacjentów z objawowymi przerzutami do mózgu	-	-	Brak

ECOG: . *Eastern Cooperative Oncology Group*; HER2 : Receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 ;

Przegląd wiedzy na temat leku Tagrisso i uzasadnienie udzielenia Pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Unii Europejskiej [19]

Ryzyko związane ze stosowaniem leku Tagrisso

Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Tagrisso® (mogące wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów) to biegunka, wysypka, suchość skóry, zanokcica (zakażenie łożyska paznokcia), świąd (swędzenie), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej oraz zmniejszenie liczby leukocytów i płytek krwi.

Leku Tagrisso® nie wolno stosować łącznie z dziurawcem (preparatem ziołowym stosowanym w leczeniu depresji). Pełny wykaz wszystkich ograniczeń i działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku Tagrisso znajduje się w ulotce dla pacjenta

Środki podejmowane w celu zapewnienia bezpiecznego i skutecznego stosowania leku Tagrisso®

W celu zapewnienia bezpiecznego i skutecznego stosowania leku Tagrisso® w Charakterystyce Produktu Leczniczego i w Ulotce dla pacjenta zawarto zalecenia i środki ostrożności przeznaczone dla personelu medycznego i pacjentów. Tak jak w przypadku wszystkich leków, dane o stosowaniu leku Tagrisso® są stale monitorowane. Zgłaszane działania niepożądane leku Tagrisso są starannie oceniane i podejmowane są wszystkie czynności konieczne do ochrony pacjentów.

Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (EPAR) produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) [20]

Na stronach internetowych agencji EMA odnaleziono Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (EPAR) produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) sporządzone 26 kwietnia 2018 roku oraz streszczenie EPAR z kwietnia 2017 roku [20].

W sprawozdaniu przedstawiono wyniki z zakresu bezpieczeństwa, dotyczące stosowania ozymertynibu w zarejestrowanej dawce 80 mg, pochodzące z badania FLAURA (I linia leczenia NDRP), które dodatkowo uzupełniono spolowanymi danymi od pacjentów (N=1142) z NDRP, z mutacją w genie *EGFR*, uczestniczących w badaniach I-III fazy, przyjmujących analizowaną interwencję w ramach pierwszej linii (N=309), drugiej bądź kolejnej linii leczenia (N=833). W zbiorczej analizie danych włączono chorych z badań: FLAURA (N=279), AURA3 (N=279), AURA2 (N=210), AURAex (N=201) oraz AURA fazy I (N=173); przy czym nie uwzględniono pacjentów, którzy po progresji choroby przeszli z początkowo zaplanowanego leczenia (ang. *cross-over*) na terapię ozymertynibem.

Produkt leczniczy Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z obecnością mutacji w genie *EGFR*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Tabela 33. Podsumowanie ogólnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania ozymertynibu w dawce 80 mg z badania FLAURA oraz badań I-III fazy (badania AURA, populacja uwzględniona w analizie bezpieczeństwa) [20].

Punkt końcowy	AURA faza I A i B N=143	AURA2 i AURA1C N=411	AURA3 N=279	AURA faza I, I linia leczenia N=30	FLAURA N=279	Łącznie N=1142
Czas ekspozycji na lek [miesiące]^a						
Średnia (SD)	13,9 (10,96)	15,9 (8,99)	8,8 (4,05)	22,3 (11,52)	15,0 (6,64)	13,9 (8,50)
Mediana	11,1	16,4	8,2	27,1	16,2	12,9
Zakres	0,1-40,1	0,0-29,7	0,2-18,5	0,5-34,5	0,1-27,84	0,0-40,1
Działania/ zdarzenia niepożądane; N (%)						
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane ^b	142 (99,3)	408 (99,3)	273 (97,8)	30 (100)	273 (97,8)	1126 (98,6)
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane możliwe związane z ozymertynibem ^c	131 (91,6)	366 (89,1)	231 (82,8)	29 (96,7)	253 (90,7)	1010 (88,4)
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane o stopniu nasilenia ≥ 3 CTCAE	78 (54,5)	180 (43,8)	63 (22,6)	18 (60,0)	95 (34,1)	434 (38,0)
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane o stopniu nasilenia ≥ 3 CTCAE możliwe związane z ozymertynibem ^c	28 (19,6)	64 (15,6)	16 (5,7)	4 (12,3)	49 (17,6)	161 (14,1)
Jakikolwiek zgon z powodu zdarzenia niepożądanego	9 (6,3)	22 (5,4)	4 (1,4)	0 (0)	6 (2,2)	41 (3,6)
Jakikolwiek zgon z powodu zdarzenia niepożądanego możliwe związane z ozymertynibem ^c	0 (0)	4 (1,0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	5 (0,4)
Jakiegokolwiek ciężkie zdarzenie niepożądane (w tym prowadzące do zgonu)	52 (36,4)	145 (35,3)	50 (17,9)	14 (46,7)	60 (21,5)	321 (28,1)
Jakiegokolwiek ciężkie zdarzenie niepożądane (w tym prowadzące do zgonu) możliwe związane z ozymertynibem ^c	8 (5,6)	28 (6,8)	8 (2,9)	4 (13,3)	22 (7,9)	70 (6,1)
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	17 (11,9)	33 (8,0)	19 (6,8)	3 (10,0)	37 (13,3)	109 (9,5)
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia możliwe związane z ozymertynibem ^c	7 (4,9)	18 (4,4)	10 (3,6)	2 (6,7)	27 (9,7)	64 (5,6)

Uwzględnione zdarzenia/działania niepożądane od momentu rozpoczęcia leczenia lub po dacie przyjęcia pierwszej dawki, do 28 dni po otrzymaniu ostatniej dawki leku; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, wersja 4.0; Daty odciążenia zbierania danych: FLAURA – 12.06.2017; AURA3 – 15.04.2016; badania I-II fazy – 1.11.2016; a) Całkowity czas trwania leczenia = (data ostatniej dawki – data pierwszej dawki + 1)/(365,25/12); b) Pacjenci z wielokrotnymi zdarzeniami w obrębie danej kategorii byli liczeni jednokrotnie. Pacjenci ze zdarzeniami w więcej niż jednej kategorii byli liczeni raz w obrębie każdej kategorii; c) W ocenia lekarza badającego.

Tabela 34. Podsumowanie najważniejszych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania ozymertynibu w dawce 80 mg z badania FLAURA oraz badań I-III fazy (badania AURA) [20].

Zdarzenie/działanie niepożądane ^c	Ozymertynib 80 mg – badanie FLAURA ^a N=279 n/N (%)				Ozymertynib 80 mg – łącznie badania I, II lub III fazy ^b N=1142 n/N (%)			
	Jakikolwiek stopień nasilenia wg CTCAE	1. stopień nasilenia wg CTCAE	2. stopień nasilenia wg. CTCAE	3-4 stopień nasilenia wg. CTCAE	Jakikolwiek stopień nasilenia wg CTCAE	1. stopień nasilenia wg CTCAE	2. stopień nasilenia wg. CTCAE	3-4 stopień nasilenia wg. CTCAE
Śródmiąższowa choroba płuc (zgrupowana terminologia)	11 (3,9)	0 (0,7)	6 (2,2)	3 (1,1)	45 (3,9)	11 (1,0)	17 (1,5)	12 (1,1) ^d
<i>Torsade de pointes</i> /wydłużenie odcinka QT (definicja wg słownika MedDRA)	28 (10,0)	11 (3,9)	11 (3,9)	6 (2,0)	70 (6,1)	35 (3,1)	22 (1,9)	13 (1,1)
Arytmia (definicja wg słownika MedDRA)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,1)	1 (0,1)	0 (0)	0 (0)
Kardiomiopatia (definicja wg słownika MedDRA)	10 (3,6)	3 (1,1)	5 (1,8)	2 (0,7)	22 (1,9)	3 (0,3)	14 (1,2)	5 (0,4)
Zawał serca (definicja wg słownika MedDRA)	12 (4,3)	3 (1,1)	6 (2,2)	3 (1,1)	30 (2,6)	3 (0,3)	19 (1,7)	7 (0,6) ^d
Wysypki i trądziki (zgrupowana terminologia)	161 (57,7)	134 (48,0)	24 (8,6)	3 (1,1)	535 (46,8)	447 (39,1)	78 (6,8)	10 (0,9)
Suchość skóry (zgrupowana terminologia)	100 (35,8)	87 (31,2)	12 (4,3)	1 (0,4)	372 (32,6)	324 (28,4)	47 (4,1)	1 (0,1)
Świąd (zgrupowana terminologia)	48 (17,2)	40 (14,3)	7 (2,5)	1 (0,4)	194 (17,0)	162 (14,2)	31 (2,7)	1 (0,1)
Wysypka złuszcząca (zgrupowana terminologia)	8 (2,9)	6 (2,2)	2 (0,7)	0 (0)	26 (2,3)	21 (1,8)	5 (0,4)	0 (0)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (zgrupowana terminologia)	20 (7,2)	17 (6,1)	3 (1,1)	0 (0)	53 (4,6)	47 (4,1)	6 (0,5)	0 (0)
Biegunka (preferowany termin)	161 (57,7)	120 (43,0)	35 (12,5)	6 (2,2)	555 (48,6)	450 (39,4)	91 (8,0)	14 (1,2)
Zapalenia w obrębie jamy ustnej (zgrupowana terminologia)	94 (33,7)	75 (26,9)	17 (6,1)	2 (0,7)	277 (24,3)	214 (18,7)	61 (5,3)	2 (0,2)
Zapalenia górnego odcinka przewodu pokarmowego z wyłączeniem jamy ustnej (zgrupowana terminologia)	35 (12,5)	30 (10,8)	4 (1,4)	1 (0,4)	160 (14,0)	133 (11,6)	23 (2,0)	4 (0,4)
Zapalenie górnego odcinka przewodu pokarmowego o nieokreślonej lokalizacji (zgrupowana terminologia)	1 (0,4)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	12 (1,1)	11 (1,0)	1 (0,1)	0 (0)

Zdarzenie/działanie niepożądane ^c	Ozymertynib 80 mg – badanie FLAURA ^a N=279 n/N (%)				Ozymertynib 80 mg – łącznie badania I, II lub III fazy ^b N=1142 n/N (%)			
	Jakikolwiek stopień nasilenia wg CTCAE	1. stopień nasilenia wg CTCAE	2. stopień nasilenia wg. CTCAE	3-4 stopień nasilenia wg. CTCAE	Jakikolwiek stopień nasilenia wg CTCAE	1. stopień nasilenia wg CTCAE	2. stopień nasilenia wg. CTCAE	3-4 stopień nasilenia wg. CTCAE
Wpływ na paznokcie (zgrupowana terminologia)	97 (34,8)	52 (18,6)	44 (15,8)	1 (0,4)	357 (31,3)	242 (21,2)	112 (9,8)	3 (0,3)
Zapalenie rogówki (zgrupowana terminologia)	1 (0,4)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	8 (0,7)	3 (0,3)	4 (0,4)	1 (0,1)
Zaburzenia w obrębie spojówki (definicja wg słownika MedDRA)	37 (13,3)	31 (11,1)	6 (2,2)	0 (0)	128 (11,2)	98 (8,6)	30 (2,6)	0 (0)
Zaburzenia w obrębie rogówki (definicja wg słownika MedDRA)	1 (0,4)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	10 (0,9)	5 (0,4)	4 (0,4)	1 (0,1)
Zaburzenia dróg łzowych (definicja wg słownika MedDRA)	22 (7,9)	20 (7,2)	2 (0,7)	0 (0)	77 (6,7)	69 (6,0)	8 (0,7)	0 (0)
Zaburzenia okołoczołowe i powiek (definicja wg słownika MedDRA)	6 (2,2)	5 (1,8)	1 (0,4)	0 (0)	32 (2,8)	25 (2,2)	7 (0,6)	0 (0)
Różne zaburzenia oczne (zgrupowana terminologia)	9 (3,2)	9 (3,2)	0 (0)	0 (0)	62 (5,4)	57 (5,0)	5 (0,4)	0 (0)
Zaburzenia parametrów badań laboratoryjnych^c (zmiana względem wartości początkowych)								
Trombocytopenia (N=1135 dla danych spulowanych)	138 (50,5)	132 (48,4)	4 (1,5)	2 (0,7)	614 (54,1)	566 (49,9)	30 (2,6)	18 (1,6)
Leukopenia (N=1128 dla danych spulowanych)	191 (71,8)	133 (50,0)	57 (21,4)	1 (0,4)	765 (67,8)	539 (47,8)	209 (18,5)	17 (1,5)
Neutropenia (N=1128 dla danych spulowanych)	109 (40,8)	53 (19,9)	48 (18,0)	8 (3,0)	391 (34,7)	171 (15,2)	174 (15,4)	46 (4,1)
Limfopenia (N=1127 dla danych spulowanych)	168 (62,9)	79 (29,6)	74 (27,7)	15 (5,6)	756 (67,1)	375 (33,3)	300 (26,6)	81 (7,2)
Wyniki badania EKG i echokardiogramu								
Wydłużenie QTcF >500 ms	3/279 (1,1)				10/1142 (0,9)			
Wydłużenie QTcF >60 sec	14/279 (5,0)				41/1142 (3,6)			
Obniżenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca >10% (punktów procentowych) względem wartości	8/257 (3,1)				35/908 (3,9)			

Zdarzenie/działanie niepożądane ^c	Ozymertynib 80 mg – badanie FLAURA ^a N=279 n/N (%)				Ozymertynib 80 mg – łącznie badania I, II lub III fazy ^b N=1142 n/N (%)			
	Jakikolwiek stopień nasilenia wg CTCAE	1. stopień nasilenia wg CTCAE	2. stopień nasilenia wg. CTCAE	3-4 stopień nasilenia wg. CTCAE	Jakikolwiek stopień nasilenia wg CTCAE	1. stopień nasilenia wg CTCAE	2. stopień nasilenia wg. CTCAE	3-4 stopień nasilenia wg. CTCAE
początkowej (do bezwzględnej wartości <50%)								

Uwzględnione zdarzenia/działania niepożądane od momentu rozpoczęcia leczenia lub po dacie przyjęcia pierwszej dawki do 28 dni po otrzymaniu ostatniej dawki przydzielonego leczenia, lub na dzień przed rozpoczęciem nowej terapii przeciwnowotworowej (w tym zmiana leczenia w czasie badania AURA3 i FLAURA). CTCAE - *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, wersja 4.0; MedDRA – (ang. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*), słownik terminologii medycznej wersja 20.0; Daty odcięcia zbierania danych: FLAURA – 12.06.2017; AURA3 – 15.04.2016; badania I-II fazy – 1.11.2016; a) Dla każdego pacjenta raportowano najwyższy zaobserwowany stopień nasilenia wg CTCAE dla każdego preferowanego terminu; b) Dane dla pacjentów z badań: FLAURA, AURA3, AURA2, AURAex oraz AURA fazy I; c) Wynik początkowy definiowano jako ostatni uzyskany wynik przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania; odsetek obliczano wykorzystując liczbę pacjentów z danymi z wizyty początkowej oraz w czasie terapii. Uwzględniono jedynie pacjentów, u których nastąpiło pogorszenie stopnia nasilenia względem wartości początkowych (maksymalny stopień nasilenia zdarzenia wg CTC > niż wyjściowe nasilenie); d) Ponadto 5 pacjentów doświadczyło śródmiąższowej choroby płuc (zgrupowana terminologia) o 5. stopniu nasilenia – 4 chorych w badaniu AURA2/AURA1C i 1 chory w badaniu AURA3, a także 1 pacjent doświadczył niewydolności serca o 5. stopniu nasilenia wg CTCAE w badaniu AURA3.

Profil bezpieczeństwa ozymertynibu jest generalnie porównywalny do profilu bezpieczeństwa standardowych EGFR-TKI (erlotynibu i gefitynibu). Stosowanie ozymertynibu wiąże się z niższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych o 3 lub wyższym stopniu nasilenia wg CTCAE w porównaniu do standardowych EGFR-TKI (odpowiednio 18,3% vs 28,2%). Zdarzenia kardiologiczne i hematologiczne związane ze obniżeniem liczby płytek krwi, leukocytów, neutrofilów i limfocytów były zgłaszane z większą częstością w grupie pacjentów leczonych ozymertynibem w porównaniu do standardowych *EGFR*-TKI. Większość tych zdarzeń charakteryzowała się niskim stopniem nasilenia i była łatwa do opanowania, z jedynie kilkoma ciężkimi przypadkami. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była podobna w grupie stosującej ozymertynib i standardowe EGFR-TKI (22,6% vs 26,0%). Do najczęściej raportowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych możliwie związanych ze stosowaniem ozymertynibu należały: śródmiąższowa choroba płuc, zapalenie płuc (inne niż infekcyjne), biegunka, zapalenie jelit i gorączka.

Dane postmarketingowe

Postmarketingowe dane dotyczące stosowania ozymertynibu podsumowano w okresowym sprawozdaniu z oceny korzyści i ryzyka, zawierającym dane zebrane w okresie od 13 listopada 2016 do 12 maja 2017 roku (całkowita postmarketingowa ekspozycja pacjentów na ozymertynib wynosiła 7295,5 pacjento-lat). Uzyskane dane z zakresu bezpieczeństwa ozymertynibu były w większości spójne z wynikami uprzednio raportowanymi w badaniach klinicznych.

Najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane (N=188; w tym trombocytopenia: N=38) dotyczyły wyników badań laboratoryjnych (według klasyfikacji układów i narządów), a większość z nich nie była nasiloną (nieciężka) (N=164; w tym trombocytopenia N=37). Zaburzenia żołądkowo-jelitowe odnotowano u 179 chorych, w tym 147 o nieciężkim przebiegu – do najczęściej zgłaszanych należała suchość w ustach (N=73, w tym 61 nieciężkich przypadków). Zaburzenia w obrębie skóry i tkanki podskórnej raportowano u 178 pacjentów (w tym 169 nieciężkich przypadków); najczęściej była to wysypka (N=59; w tym nieciężka u 54 chorych).

Ulotka informacyjna dla pacjentów dla Tagrisso® (ozymertynib) oraz informacja o dopuszczeniu do obrotu w leczeniu adjuwantowym niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacjami *EGFR*, wydane przez Food and Drug Administration (FDA) [21]

Ulotka informacyjna dla pacjentów dla Tagrisso® (ozymertynib)

W ulotce informacyjnej zamieszczonej na stronie amerykańskiej agencji FDA (wydana w roku 2015; aktualizacja w grudniu 2020 roku), do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w czasie stosowania ozymertynibu z częstością $\geq 20\%$ zaliczono: leukopenia, limfopenia, trombocytopenia, biegunka, niedokrwistość, wysypka, bóle mięśniowo-szkieletowe, toksyczność dotycząca paznokci,

neutropenia, suchość skóry, zapalenie jamy ustnej, zmęczenie i kaszel. W ostrzeżeniach i specjalnych środkach ostrożności zwrócono uwagę na ryzyko wystąpienia:

- śródmiąższowej choroby płuc/zapalenia płuc – odnotowanej u 3,7% pacjentów stosujących Tagrisso®; w przypadku diagnozy tych schorzeń należy całkowicie przerwać terapię Tagrisso®;
- wydłużenia odcinka QT – u pacjentów z wydłużeniem odcinka QT w przeszłości, predyspozycjami do wystąpienia tego zaburzenia lub przyjmujących jednocześnie leki wydłużające odcinek QT należy przeprowadzać badanie EKG oraz monitorować poziom elektrolitów. W przypadku stwierdzenia wydłużenia odcinka QT należy wstrzymać leczenie za pomocą Tagrisso®, a następnie rozpocząć ponownie w zmniejszonej dawce lub całkowicie przerwać terapię;
- kardiomiopatii – odnotowanej u 3% pacjentów stosujących Tagrisso®; pacjentów z ryzykiem wystąpienia zaburzeń kardiologicznych należy ściśle monitorować, w szczególności pod kątem frakcji wyrzutowej lewej komory serca;
- zapalenia rogówki – pacjentów z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi wskazującymi na zapalenie rogówki należy natychmiast kierować na konsultację okulistyczną;
- rumień wielopostaciowy i zespół Stevensa-Johnsona - w przypadku podejrzenia rumienia wielopostaciowego lub zespołu Stevensa-Johnsona należy wstrzymać stosowanie Tagrisso® i trwale odstawić lek, jeśli diagnoza zostanie potwierdzona;
- toksyczność zarodkowo-płodowa - Tagrisso® może powodować uszkodzenie płodu; należy poinformować kobiety o potencjalnym ryzyku dla płodu oraz o stosowaniu skutecznej antykoncepcji podczas leczenia produktem Tagrisso® i przez 6 tygodni po podaniu ostatniej dawki; mężczyznom doradzić należy stosowanie skutecznej antykoncepcji przez 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki leku.

Dane przedstawione w „Ostrzeżeniach i specjalnych środkach ostrożności” pochodzą od 1 479 pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacją *EGFR*, którzy otrzymywali produkt Tagrisso® w zalecanej dawce 80 mg raz na dobę w trzech randomizowanych, kontrolowanych badaniach [ADAURA (n=337), FLAURA (n =279) i AURA3 (n=279)], dwóch jednoramiennych badaniach [faza rozszerzona badania AURA (n=201) i AURA2 (n=210)] oraz jednym badaniu ustalającym dawkę, AURA1 (n=173). Spośród 1479 pacjentów, którzy otrzymali Tagrisso®, 81% było ekspozowane na lek 6 miesięcy lub dłużej, a 60% było - dłużej niż rok. W tej połączonej populacji bezpieczeństwa najczęstszymi działaniami niepożądanymi u $\geq 20\%$ z 1479 pacjentów, którzy otrzymywali Tagrisso® były biegunka (47%), wysypka (45%), bóle mięśniowo-szkieletowe (36%), zatrucie paznokci (33%), suchość skóry (32%), zapalenie jamy ustnej (26%), zmęczenie (21%) i kaszel (20%). Najczęstszymi nieprawidłowościami laboratoryjnymi u $\geq 20\%$ z 1479 pacjentów, którzy otrzymywali Tagrisso® były leukopenia (65%), limfopenia (62%), małopłytkowość (53%), niedokrwistość (47%) i neutropenia (33%).

Opisane poniżej dane odzwierciedlają ekspozycję na Tagrisso® (80 mg na dobę) 337 pacjentów z resekcyjnym NDRP z mutacją *EGFR* i 558 pacjentów z przerzutowym NDRP z mutacją *EGFR* w trzech randomizowanych badaniach klinicznych [ADAURA (n=337), FLAURA (n=279) i AURA3 (n=279)]. Pacjenci z chorobą śródmiąższową płuc w wywiadzie, polekową chorobą śródmiąższową lub popromiennym zapaleniem płuc wymagającym leczenia steroidami, poważną arytmia lub początkowym odstępem QTc większym niż 470 ms w elektrokardiogramie zostali wykluczeni z naboru do tych badań

Leczenie uzupełniające niedrobnokomórkowego raka płuca u chorych z mutacją *EGFR*

Bezpieczeństwo stosowania produktu Tagrisso® oceniano w badaniu ADAURA, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu dotyczącym leczenia uzupełniającego pacjentów z delecją 19 egzonu *EGFR* lub mutacją egzonu 21 L858R, u których przeprowadzono całkowitą resekcję guza, z lub bez chemioterapii adjuwantowej. W momencie analizy DFS mediana czasu trwania ekspozycji na Tagrisso® wynosiła 22,5 miesiąca.

Ciężkie działania niepożądane zgłoszono u 16% pacjentów leczonych produktem Tagrisso®. Najczęstszym ciężkim działaniem niepożądanym ($\geq 1\%$) było zapalenie płuc (1,5%). Działania niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki wystąpiły u 9% pacjentów leczonych produktem Tagrisso®. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia były biegunka (4,5%), zapalenie jamy ustnej (3,9%), nieprawidłowości dotyczące paznokci (1,8%) i wysypka (1,8%). Działania niepożądane prowadzące do całkowitego przerwania leczenia wystąpiły u 11% pacjentów leczonych produktem Tagrisso®. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia produktem Tagrisso® były choroba śródmiąższowa płuc (2,7%) i wysypka (1,2%).

W poniższych tabelach zestawiono częste działania niepożądane i nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, które wystąpiły podczas leczenia produktem Tagrisso® w badaniu ADAURA.

Tabela 35. Działania niepożądane odnotowane u $\geq 10\%$ pacjentów stosujących preparat Tagrisso® (ozymertynib) w badaniu o akronimie ADAURA^{BP} [21].

Działanie niepożądane	Tagrisso® (ozymertynib) N=337		Komparator (placebo) N=343	
	Dowolny stopień nasilenia (%)	3 lub wyższy stopień nasilenia (%)	Dowolny stopień nasilenia (%)	3 lub wyższy stopień nasilenia (%)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe				
Biegunka*	47	2,4	20	0,3
Zapalenie jamy ustnej†	32	1,8	7	0
Ból brzucha**	12	0,3	7	0
Zaburzenia skórne				
Wysypka§	40	0,6	19	0
Toksyczne oddziaływanie na	37	0,9	3,8	0

Działanie niepożądane	Tagrisso® (ozymertynib) N=337		Komparator (placebo) N=343	
	Dowolny stopień nasilenia (%)	3 lub wyższy stopień nasilenia (%)	Dowolny stopień nasilenia (%)	3 lub wyższy stopień nasilenia (%)
paznokcie[†]				
Suchość skóry^{§§}	29	0,3	7	0
Świąd[#]	19	0	9	0
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia				
Kaszel[‡]	19	0	19	0
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
Ból mięśniowo-szkieletowy ^{††}	18	0,3	25	0,3
Infekcje i zakażenia pasożytnicze				
Zapalenie nosogardzieli	14	0	10	0
Zapalenie górnych dróg oddechowych	13	0,6	10 [‡]	0
Infekcja układu moczowego	10	0,3	7	0
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
Zmęczenie[‡]	13	0,6	9	0,3
Zaburzenia układu nerwowego				
Zawroty głowy^{##}	10	0	9	0
Zaburzenia metaboliczne i dotyczące odżywiania				
Obniżenie apetytu	13	0,6	3,8	0

^{‡‡}NCI CTCAE v4.0. [†]Wszystkie zdarzenia miały stopień 3. ^{*}Obejmuje biegunkę, zapalenie okrężnicy, zapalenie jelit, zapalenie jelit. [‡]Obejmuje owrzodzenie aftowe, zapalenie warg, owrzodzenie dziąseł, zapalenie języka, owrzodzenie języka, zapalenie jamy ustnej i owrzodzenie jamy ustnej. ^{**}Obejmuje dyskomfort w jamie brzusznej, ból brzucha, ból w podbrzuszu, ból w nadbrzuszu, dyskomfort w nadbrzuszu, ból wątroby. [§]Obejmuje wysypkę, wysypkę uogólnioną, wysypkę rumieniową, wysypkę plamkową, wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę grudkową, wysypkę krostkową, wysypkę swędzącą, wysypkę pęcherzykową, wysypkę pęcherzykową, rumień, zapalenie mieszków włosowych, trądzik, zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, uogólnione pęcherzowe zapalenie skóry, wykwit polekowy, egzema, egzema assteatotyczna, liszaj płaski, erozja skóry, krosty. [†]Obejmuje zaburzenia łożyska paznokcia, zapalenie łożyska paznokcia, zakażenie łożyska paznokcia, przebarwienia paznokci, pigmentację paznokci, zaburzenia dotyczące paznokci, zatrucie paznokci, dystrofię paznokci, zakażenie paznokci, prądkowanie paznokci, ból paznokci, zapalenie paznokci, onycholizę, onychomadezę, onychomalację, zanokcicę. ^{§§}Obejmuje suchą skórę, pęknięcia skóry, suchość skóry, egzemę, kseroderme. [#]Obejmuje świąd, świąd uogólniony, świąd powiek. [‡]Obejmuje kaszel, kaszel produktywny, zespół kaszlu górnych dróg oddechowych. ^{††}Obejmuje ból stawów, zapalenie stawów, ból pleców, ból kości, mięśniowo-szkieletowy ból w klatce piersiowej, ból mięśniowo-szkieletowy, ból mięśni, ból szyi, niesercowy ból w klatce piersiowej, ból kończyn i ból kręgosłupa. ^{†††}Obejmuje zapalenie pęcherza moczowego, infekcje dróg moczowych i bakteryjne infekcje dróg moczowych. [‡]Obejmuje astenia, zmęczenie ^{##}Obejmuje zawroty głowy, zawroty głowy i pozycyjne zawroty głowy.

Produkt leczniczy Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z obecnością mutacji w genie *EGFR*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Tabela 36. Nieprawidłowości w parametrach laboratoryjnych, nasilone względem wartości początkowej, odnotowane u $\geq 20\%$ pacjentów stosujących preparat Tagrisso® (ozymertynib) w badaniu o akronimie ADAURA [21].

Nieprawidłowości parametrów laboratoryjnych *, †	Tagrisso® (ozymertynib) N=337		Komparator (placebo) N=343	
	Zmiana względem wartości początkowych; dowolny stopień nasilenia (%)	Zmiana względem wartości początkowych do 3 lub 4. stopnia nasilenia (%)	Zmiana względem wartości początkowych; dowolny stopień nasilenia (%)	Zmiana względem wartości początkowych do 3 lub 4. stopnia nasilenia (%)
Parametry hematologiczne				
Leukopenia	54	0	25	0
Trombocytopenia	47	0	7	0,3
Limfopenia	44	3,4	14	0,9
Anemia	30	0	12	0,3
Neutropenia	26	0,6	10	0,3
Badania biochemiczne				
Hiperglikemia	25	2,3	30	0,9
Hipermagnezemia	24	1,3	14	1,5
Hiponatremia	20	1,8	16	1,5

*NCI CTCAE v4.0; †Na podstawie liczby pacjentów z dostępnymi kontrolnymi danymi laboratoryjnymi.

Pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacją w genie *EGFR*, wcześniej nieleczeni

Bezpieczeństwo stosowania Tagrisso® zostało ocenione w wielośrodkowym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym FLAURA, przeprowadzonym w populacji 556 pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i mutacją w genie *EGFR* (delecją w egzonie 19 lub delecją L858R w egzonie 21), niepoddanych wcześniej leczeniu systemowemu z powodu zaawansowanej choroby. Komparatory dla produktu Tagrisso® (ozymertynib) stanowiły standardowe preparaty z grupy EGFR-TKI tj. erlotynib i gefitynib. Mediana czasu ekspozycji na Tagrisso® w badaniu FLAURA wynosiła 16,2 miesiąca.

Do najczęściej raportowanych ($\geq 20\%$) działań/ zdarzeń niepożądanych w grupie pacjentów leczonych Tagrisso® należały: biegunka (58%), wysypka (58%), suchość skóry (36%), toksyczne oddziaływanie na paznokcie (35%), zapalenie jamy ustnej (29%) oraz obniżenie apetytu (20%). Ciężkie działania niepożądane raportowano u 4% pacjentów stosujących Tagrisso®; najczęściej występującymi ciężkimi działaniami niepożądanymi odnotowanymi u $\geq 1\%$ chorych było: zapalenie płuc (2,9%), śródmiąższowa choroba płuc/zapalenie płuc (2,1%) oraz zatorowość płucna (1,8%). U 2,9% konieczna była redukcja dawki preparatu Tagrisso®. Do działań niepożądanych, które najczęściej prowadziły do konieczności obniżenia dawki lub przerwania leczenia należały: wydłużenie odcinka QT na podstawie badania EKG (4,3%), biegunka (2,5%) i limfopenia (1,1%). Działania niepożądane prowadzące do całkowitego przerwania terapii wystąpiły u 13% pacjentów leczonych preparatem Tagrisso®; najczęstszą przyczyną była śródmiąższowa choroba płuc/ zapalenie płuc (3,9%).

Zestawienie najczęściej występujących działań niepożądanych oraz nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych w czasie terapii ozymertynibem zaprezentowano w poniższych tabelach.

Tabela 37. Działania niepożądane odnotowane u $\geq 10\%$ pacjentów stosujących preparat Tagrisso® (ozymertynib) w badaniu o akronimie FLAURA* [21][21].

Działanie niepożądane	Tagrisso® (ozymertynib) N=279		Komparator - EGFR-TKI (erlotynib lub gefitynib) N=277	
	Dowolny stopień nasilenia (%)	3 lub wyższy stopień nasilenia (%)	Dowolny stopień nasilenia (%)	3 lub wyższy stopień nasilenia (%)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe				
Biegunka^a	58%	2,2%	57%	2,5%
Zapalenie jamy ustnej	32%	0,7%	20%	0,4%
Nudności	14%	0%	19%	0%
Zaparcia	15%	0%	13%	0%
Wymioty	11%	0%	11%	1,4%
Zaburzenia skórne				
Wysypka^b	58%	1,1%	78%	6,9%
Suchość skóry^c	36%	0,4%	36%	1,1%
Toksyczne oddziaływanie na paznokcie^d	35%	0,4%	33%	0,7%
Świąd^e	17%	0,4%	17%	0%
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
Obniżenie apetytu	20%	2,5%	19%	1,8%
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia				
Kaszel	17%	0%	15%	0,4%
Duszność	13%	0,4%	7%	1,4%
Zaburzenia neurologiczne				
Ból głowy	12%	0,4%	7%	0%
Zaburzenia kardiologiczne				
Wydłużenie odcinka QT^f	10%	2,2%	4%	0,7%
Ogólne zaburzenia i stany w miejscu podania				
Zmęczenie^g	21%	1,4%	15%	1,4%
Gorączka	10%	0%	4%	0,4%
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
Infekcje górnych dróg oddechowych	10%	0%	7%	0%

*Zgodnie z kryteriami NCI CTCAE (ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*) wersja 4.0;

a) Jeden przypadek śmiertelnej biegunki w stopniu nasilenia 5. (zgon) odnotowano w grupie stosującej EGFR-TKI; b) W tym: wysypka, uogólniona wysypka, wysypka rumieniowata, wysypka plamista, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka grudkowa, wysypka krostkowa, wysypka świądowa, wysypka pęcherzowa, wysypka pęcherzykowa, rumień, zapalenie mieszków włosowych, trądzik, trądzik różowaty, wykwity polekowe, erozja skóry; c) W tym suchość skóry, pęknięcia skóry, kseroza, egzema, kseroderma; d) W tym: zaburzenia łożyska paznokcia, zapalenie łożyska paznokcia, zakażenie łożyska paznokcia, przebarwienia paznokci, zaburzenia paznokci, toksyczne oddziaływanie na paznokcie, infekcje paznokci, dystrofia paznokci, zakażenie paznokci, nierówności płytki paznokci, onychoklazja, onycholiza, onychomioza, onychomalacja, zanokcica; e) W tym: świąd, uogólniony świąd, świąd powiek; f) Frekwencja wydłużonego odcinka QT w badaniu FLAURA; g) W tym zmęczenie, astenia.

Produkt leczniczy Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z obecnością mutacji w genie *EGFR*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Tabela 38. Nieprawidłowości w parametrach laboratoryjnych, nasilone względem wartości początkowej, odnotowane u $\geq 20\%$ pacjentów stosujących preparat Tagrisso® (ozymertynib) w badaniu o akronimie FLAURA* (I linia leczenia NDRP) [21].

Nieprawidłowości parametrów laboratoryjnych ^{a, b}	Tagrisso® (ozymertynib) N=279		Komparator - EGFR-TKI (erlotynib lub gefitynib) N=277	
	Zmiana względem wartości początkowych; dowolny stopień nasilenia (%)	Zmiana względem wartości początkowych do 3 lub 4. stopnia nasilenia (%)	Zmiana względem wartości początkowych; dowolny stopień nasilenia (%)	Zmiana względem wartości początkowych do 3 lub 4. stopnia nasilenia (%)
Parametry hematologiczne				
Limfopenia	63%	5,6%	36%	4,2%
Anemia	59%	0,7%	47%	0,4%
Trombocytopenia	51%	0,7%	12%	0,4%
Neutropenia	41%	3,0%	10%	0%
Badania biochemiczne				
Hiperglikemia^c	37%	0%	31%	0,5%
Hipermagnezemia	30%	0,7%	11%	0,4%
Hiponatremia	26%	1,1%	27%	1,5%
Zwiększony poziom aminotransferazy asparaginianowej	22%	1,1%	43%	4,1%
Zwiększony poziom aminotransferazy alaninowej	21%	0,7%	52%	8%
Hiperkalemia	16%	0,4%	22%	1,1%
Hiperbilirubinemia	14%	0%	29%	1,1%

a) Zgodnie z kryteriami NCI CTCAE (ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*) wersja 4.0;

b) Częstość występowania poszczególnych zaburzeń, za wyjątkiem hiperglikemii była określona w oparciu o liczbę pacjentów, dla których były dostępne zarówno wyniki początkowe jak i co najmniej jeden pomiar w trakcie badania (Tagrisso® - zakres: 267-273; *EGFR*-TKI- zakres: 256-268); c) Częstość występowania hiperglikemii była określona w oparciu o liczbę pacjentów, dla których były dostępne zarówno wyniki początkowe jak i co najmniej jeden pomiar w trakcie badania (Tagrisso®: 179; *EGFR*-TKI: 191).

Pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuc, z mutacją T790M w genie *EGFR*, wcześniej leczeni

Bezpieczeństwo stosowania preparatu Tagrisso® (ozymertynibu) zostało ocenione w wielośrodkowym, międzynarodowym, otwartym, randomizowanym badaniu klinicznym o akronimie AURA3, przeprowadzonym w populacji 417 pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacją T790M w genie *EGFR*, którzy doświadczyli progresji choroby po pierwszej linii leczenia za pomocą preparatów z grupy EGFR-TKI. Łącznie 279 pacjentów otrzymywało preparat Tagrisso® w dawce 80 mg/dobę do momentu wystąpienia nietolerancji leczenia, progresji choroby lub stwierdzenia przez lekarza oceniającego braku korzyści ze stosowanej terapii. W grupie kontrolnej łącznie 136 chorych otrzymywało pemetreksed wraz z karboplatyną lub cisplatyną, co 3 tygodnie, przez 6 cykli; pacjenci bez progresji choroby po 4 cyklach chemioterapii mogli kontynuować leczenie podtrzymujące z zastosowaniem pemetreksedu do momentu wystąpienia progresji choroby,

nieakceptowalnej toksyczności czy braku dalszych korzyści z terapii. Frakcja wyrzutowa lewej komory serca była oceniana w momencie skringingu do badania i co 12 tygodni. Mediana czasu leczenia za pomocą Tagrisso® wynosiła 8,1 miesiąca, natomiast w grupie stosującej chemioterapię - 4,2 miesiąca. Mediana wieku pacjentów włączonych do badania AURA3 wynosiła 62 lata (w tym 58% chorych w wieku <65 lat), 64% stanowiły kobiety, 65% Azjaci, 68% osoby nigdy niepalące; wszyscy chorzy wykazywali stan sprawności wg. skali ECOG wynoszący 0 lub 1.

Do najczęściej występujących działań/ zdarzeń niepożądanych w czasie stosowania Tagrisso® należały: biegunka (41%), wysypka (34%), suchość skóry (23%), toksyczne oddziaływanie na paznokcie (22%) i zmęczenie (22%). Ciężkie działania/ zdarzenia niepożądane odnotowano u 18% pacjentów w grupie leczonej Tagrisso® w porównaniu do 26% w grupie otrzymującej chemioterapię. Żadnego pojedynczego ciężkiego działania niepożądanego nie odnotowano u więcej niż 2% pacjentów stosujących Tagrisso®. Jeden pacjent leczony Tagrisso® (0,4%) doświadczył działania niepożądanego zakończonego zgonem (śródmięszowa choroba płuc/ zapalenie płuc).

Redukcja dawki preparatu Tagrisso® była niezbędna u 2,9% chorych, a najczęstszą przyczyną zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia było wydłużenie odcinka QT w badaniu EKG (1,8%), neutropenia (1,8%) i biegunka (1,1%). Działania niepożądane prowadzące do całkowitego przerwania leczenia Tagrisso® odnotowano u 7% chorych, a najczęstszą przyczyną była śródmięszowa choroba płuc/zapalenie płuc (3%).

Zestawienie najczęściej występujących działań niepożądanych oraz nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych zaprezentowano w poniższych tabelach.

Tabela 39. Działania niepożądane odnotowane u ≥10% pacjentów stosujących preparat Tagrisso® (ozymertynib) w badaniu o akronimie AURA3* (II linia leczenia NDRP) [21][21].

Działanie niepożądane	Tagrisso® (ozymertynib) N=279		Komparator -chemioterapia (pemetreksed/cisplatyna lub pemetreksed/karboplatyna) N=136	
	Dowolny stopień nasilenia ^a (%)	3/4 stopień nasilenia ^a (%)	Dowolny stopień nasilenia ^a (%)	3/4 stopień nasilenia ^a (%)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe				
Biegunka	41%	1,1%	11%	1,5%
Nudności	16%	0,7%	49%	3,7%
Zapalenie jamy ustnej	15%	0%	15%	1,5%
Zaparcia	14%	0%	35%	0%
Wymioty	11%	0,4%	20%	2,2%
Zaburzenia skórne				
Wysypka^b	34%	0,7%	5,9%	0%
Suchość skóry^c	23%	0%	4,4%	0%
Toksyczne oddziaływanie na paznokcie^d	22%	0%	1,5%	0%
Świąd^e	13%	0%	5,1%	0%

Produkt leczniczy Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z obecnością mutacji w genie *EGFR*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Działanie niepożądane	Tagrisso® (ozymertynib) N=279		Komparator -chemioterapia (pemetreksed/cisplatyna lub pemetreksed/karboplatyna) N=136	
	Dowolny stopień nasilenia ^a (%)	3/4 stopień nasilenia ^a (%)	Dowolny stopień nasilenia ^a (%)	3/4 stopień nasilenia ^a (%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
Obniżenie apetytu	18%	1,1%	36%	2,9%
Zaburzenia oddychania, klatki piersiowej i śródpiersia				
Kaszel	17%	0%	14%	0%
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
Ból pleców	10%	0,4%	9%	0,7%
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
Zmęczenie^f	22%	1,8%	40%	5,1%

*Zgodnie z kryteriami NCI CTCAE (ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*) wersja 4.0;

a) Nie raportowano przypadków o 4. stopniu nasilenia; b) W tym: wysypka, uogólniona wysypka, wysypka rumieniowata, wysypka plamista, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka grudkowa, wysypka krostkowa, rumień, zapalenie mieszków włosowych, trądzik, zapalenie skóry i trądzikowe zapalenie skóry; c) W tym: suchość skóry, egzema, pęknięcia skóry, kseroza; d) W tym: zaburzenia związane z paznokciami, zaburzenia łożyska paznokcia, zapalenie łożyska paznokcia, wrażliwość łożyska paznokcia, przebarwienia paznokcia, dystrofia paznokcia, infekcja paznokcia, nierówności paznokci, toksyczne oddziaływanie na paznokcie, onychoklazja, onycholiza, onychomioza, onychomalacja, zanokcica; e) W tym: świąd, uogólniony świąd, świąd powieki; f) W tym zmęczenie, astenia.

Tabela 40. Nieprawidłowości w parametrach laboratoryjnych, nasilone względem wartości początkowej, odnotowane u $\geq 20\%$ pacjentów stosujących Tagrisso® (ozymertynib) w badaniu o akronimie AURA3 (II linia leczenia NDRP).

Nieprawidłowości parametrów laboratoryjnych ^{a, b}	Tagrisso® (ozymertynib) N=279		Komparator - chemioterapia (pemetreksed/cis platyna lub pemetreksed/karboplatyna) N=131	
	Zmiana względem wartości początkowych; dowolny stopień nasilenia (%)	Zmiana względem wartości początkowych do 3 lub 4. stopnia nasilenia (%)	Zmiana względem wartości początkowych; dowolny stopień nasilenia (%)	Zmiana względem wartości początkowych do 3 lub 4. stopnia nasilenia (%)
Parametry hematologiczne				
Anemia	43%	0%	79%	3,1%
Limfopenia	63%	8,2%	61%	9,9%
Trombocytopenia	46%	0,7%	48%	7,4%
Neutropenia	27%	2,2%	49%	12%
Badania biochemiczne				
Hipermagnezemia^b	27%	1,8%	9,2%	1,5%
Hiponatremia^b	26%	2,2%	36%	1,5%
Hiperglikemia^c	20%	0%	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Hipokalemia^b	9,0%	1,4%	18%	1,5%

a) Zgodnie z kryteriami NCI CTCAE (ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*) wersja 4.0;

b) Częstość występowania poszczególnych zaburzeń, za wyjątkiem hiperglikemii była określona w oparciu o liczbę pacjentów, dla których były dostępne zarówno wyniki początkowe jak i co najmniej jeden pomiar w trakcie badania (Tagrisso®- 279; chemioterapia- 131); c) Częstość występowania hiperglikemii była określona w oparciu o liczbę pacjentów, dla których dostępne

były zarówno wyniki początkowe jak i co najmniej jeden pomiar w trakcie badania (Tagrisso®: 270; chemioterapia: 5; dane dotyczące stężenia glukozy na czczo nie były wymagane u pacjentów stosujących chemioterapię).

Informacja o dopuszczeniu ozymertynibu (produkt leczniczy Tagrisso®) do stosowania w leczeniu adjuwantowym raka płuca u pacjentów z mutacjami *EGFR*

18 grudnia 2020 r. Agencja ds. Żywności i Leków zatwierdziła ozymertynib (Tagrisso®, AstraZeneca Pharmaceuticals LP) do leczenia uzupełniającego po resekcji guza u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją/-ami *EGFR* (tj. delecja w egzonie 19 lub mutacje w egzonie 21 L858R, wykryte za pomocą testu zatwierdzonego przez FDA).

Zalecana dawka ozymertynibu w leczeniu uzupełniającym NDRP we wczesnym stadium wynosi 80 mg doustnie raz na dobę, z jedzeniem lub bez, do czasu nawrotu choroby lub niedopuszczalnej toksyczności lub przez okres do 3 lat.

Najczęstszymi (>20%) działaniami niepożądanymi występującymi u pacjentów przyjmujących ozymertynib, w tym związanymi z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych, były:

- limfopenia;
- leukopenia;
- trombocytopenia;
- biegunka;
- niedokrwistość;
- wysypka;
- bóle mięśniowo-szkieletowe;
- toksyczność dla paznokci;
- neutropenia;
- suchość skóry;
- zapalenie jamy ustnej;
- zmęczenie;
- kaszel.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa zidentyfikowane przez system zgłaszania zdarzeń niepożądanych FDA (FAERS) [22]

Dodatkowo, na stronach FDA odnaleziono informacje, że stosowanie ozymertynibu może wiązać się z wystąpieniem ciężkich skórnych zdarzeń niepożądanych, takich jak: zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka, rumień wielopostaciowy i pemfigoid (autoimmunologiczna choroba skóry).

Dane z Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb [23]

Do bazy *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* do dnia 22 czerwca 2021 roku zgłoszono bezpośrednio 16 raportów dotyczących działań/ zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem ozymertynibu, spośród których 6 dotyczyło ciężkich działań niepożądanych. Po cztery zgłoszenia dotyczyły chorych w wieku 51-60 lat i 41-50 lat, trzy chorych w wieku 61-70 lat i pięć raportów dotyczyło pacjentów a wieku powyżej 71 lat. Zdarzenia niepożądane raportowane były przez osoby związane ze służbą zdrowia (9/16 przypadków) oraz samych pacjentów (7/16 przypadków). Zestawienie zgłoszonych działań/ zdarzeń niepożądanych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 41. Działania/ zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem ozymertynibu, zgłoszone bezpośrednio do bazy *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* do dnia 22.06.2021 [23].

Działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów	Liczba zgłoszonych przypadków
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	1 przypadek anemii
Zaburzenia kardiologiczne	łącznie 3: w tym 2 przypadki niewydolności serca i 1 przypadek niewydolności lewej komory
Zaburzenia ucha	łącznie 2: 1 przypadek niedosłuchu i 1 przypadek zaburzeń w obrębie błony bębenkowej
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1 przypadek nudności
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	łącznie 3: 1 przypadek zaburzeń w obrębie błony śluzowej i 1 przypadek zmęczenia, 1 przypadek pogorszenia stanu klinicznego
Zaburzenia tkanki mięśniowo-szkieletowej i łącznej	łącznie 2: po jednym przypadku: sztywności mięśniowo-szkieletowej i skurczy mięśni.
Zaburzenia układu nerwowego	łącznie 4: po jednym przypadku niedokrwienia mózgu, padaczki, zawału mózgu, encefalopatii metabolicznej.
Zaburzenia psychiatryczne	1 przypadek obniżenia libido
Zaburzenia nerek i układu moczowego	1 przypadek śródmiąższowego zapalenia układu moczowego
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	łącznie 2: 1 przypadek krwotoku miesięczkowego i 1 przypadek suchości sromu i pochwy
Zaburzenia oddychania i klatki piersiowej	łącznie 6: 1 przypadek niewydolności oddechowej, 1 przypadek śródmiąższowej choroby płuc, 3 przypadki zatoru tętnicy płucnej, 1 przypadek dyskomfortu jamy ustnej i gardła
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	łącznie 3: 2 przypadki łysienia, 1 przypadek wysypki
Zaburzenia naczyniowe	1 przypadek krwaka

Najczęściej raportowano działania/ zdarzenia niepożądane obejmujące zaburzenia oddychania i klatki piersiowej.

Do Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) nie zgłoszono raportów dotyczących zdarzeń/ działań niepożądanych występujących podczas stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (aktualizacja danych na dzień 22.06.2021).

Przeglądy systematyczne z agregacją danych - Swarup 2018 [24], Thein 2018 [25], Thein 2018 [26]

W ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa ozymertynybu opisano także wyniki 3 odnalezionych przeglądów systematycznych, w których przeprowadzono agregację danych z 2 badań RCT fazy III o akronimach AURA3 oraz FLAURA. Celem ww. przeglądów było oszacowanie ryzyka hematologicznych i płucnych działań niepożądanych (Swarup 2018 [24]), żołądkowo-jelitowych i wątrobowych działań niepożądanych (Thein 2018 [25]) oraz toksyczności kardiologicznej (Thein 2018 [26]) u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca stosujących ozymertynyb.

W celu odnalezienia odpowiednich badań przeszukano bazy danych takie jak: Medline, Embase, a także abstrakty konferencyjne (do marca 2018 roku).

Do meta-analizy włączono łącznie 971 pacjentów z 2 badań RCT. Grupę badaną tworzyli chorzy poddani leczeniu ozymertynybem, a grupę kontrolną – chorzy otrzymujący chemioterapię (karboplatyna/cisplatyna + pemetreksed) lub standardowe EGFR-TKI (erlotynib lub gefitynyb). Ozymertynyb był stosowany w ramach I linii (badanie FLAURA, N=415) lub II linii leczenia (badanie AURA3, N=556).

Wyniki porównania ozymertynybu z komparatorami w zakresie ryzyka wystąpienia hematologicznych i płucnych działań niepożądanych o jakimkolwiek stopniu nasilenia, były następujące:

- anemia; RR=0,594 (95% CI: 0,433; 0,814; p=0,001,
- kaszel; RR=1,122 (95% CI: 0,829; 1,520); p=0,455,
- duszność; RR=1,143 (95% CI: 0,784; 1,666); p=0,487,
- śródmiąższowa choroba płuc; RR=2,378 (95% CI: 0,984; 5,744); p=0,054 (Swarup 2018 [24]).

Wyniki porównania ozymertynybu z komparatorami w zakresie ryzyka wystąpienia hematologicznych i płucnych działań niepożądanych o dużym stopniu nasilenia, były następujące:

- anemia; RR=0,175 (95% CI: 0,072; 0,425); p<0,001,
- neutropenia; RR=0,293 (95% CI: 0,138; 0,623); p=0,001,
- trombocytopenia; RR=0,183 (95% CI: 0,060; 0,564); p=0,003,
- zapalenie płuc; RR=1,237 (95% CI: 0,442; 3,459); p=0,685,
- duszności; RR=0,895 (95% CI: 1,192; 4,175); p=0,888,
- śródmiąższowa choroba płuc; RR=1,238 (95% CI: 0,404; 3,789); p=0,708 (Swarup 2018 [24]).

W meta-analizie Swarup 2018 [24] wykazano, że pacjenci leczeni ozymertynybem doświadczyli istotnie statystycznie mniej przypadków toksyczności hematologicznej, w postaci anemii, neutropenii i trombocytopenii o dużym nasileniu w porównaniu z grupą kontrolną. Nie raportowano zwiększonego ryzyka wystąpienia toksyczności płucnej (w postaci kaszlu, duszności, zapalenia płuc i śródmiąższowej choroby płuc) u chorych otrzymujących ozymertynyb.

Wyniki porównania ozymertynibu z komparatorami w zakresie ryzyka wystąpienia żołądkowo-jelitowych i wątrobowych działań niepożądanych o jakimkolwiek stopniu nasilenia, były następujące:

- biegunka; RR=1,305 (95% CI: 1,128; 1,509); $p < 0,0001$;
- nudności; RR=0,480 (95% CI: 0,378; 0,611); $p < 0,0001$;
- wymioty; RR=0,783 (95% CI: 0,561; 1,092); $p = 0,149$;
- zapalenie jamy ustnej; RR=1,262 (95% CI: 0,980; 1,626); $p = 0,071$;
- wzrost stężenia aminotransferazy asparaginianowej (AspAT); RR=0,397 (95% CI: 0,277; 0,569); $p < 0,0001$;
- wzrost stężenia aminotransferazy alaninowej; RR=0,312 (95% CI: (AIAT) 0,212; 0,458); $p < 0,0001$ (Thein 2018 [25]).

Wyniki porównania ozymertynibu z komparatorami w zakresie ryzyka wystąpienia żołądkowo-jelitowych i wątrobowych działań niepożądanych o dużym stopniu nasilenia, były następujące:

- biegunka; RR=0,912 (95% CI: 0,354; 2,347); $p = 0,849$;
- wymioty; RR=0,135 (95% CI: 0,022; 0,831); $p = 0,031$;
- zapalenie jamy ustnej; RR=0,532 (95% CI: 0,124; 2,293); $p = 0,397$;
- wzrost stężenia AspAT; RR=0,296 (95% CI: 0,096; 0,907); $p = 0,033$;
- wzrost stężenia AIAT; RR=0,112 (95% CI: 0,034; 0,372); $p < 0,0001$ (Thein 2018 [25]).

W meta-analizie (Thein 2018 [25]) wykazano, że pacjenci leczeni ozymertynibem wykazywali istotnie większe ryzyko wystąpienia biegunki o jakimkolwiek stopniu nasilenia w porównaniu do grupy kontrolnej, niemniej ryzyko wystąpienia nudności, a także wymiotów o dużym nasileniu i wzrostu aktywności AspAT i AIAT o dużym lub jakimkolwiek nasileniu było istotnie statystycznie niższe w przypadku stosowania ozymertynibu. W odniesieniu do ryzyka biegunki o jakimkolwiek stopniu nasilenia oraz zapalenia jamy ustnej, różnice między grupami nie były statystycznie istotne.

Wyniki porównania ozymertynibu z komparatorami w zakresie ryzyka wystąpienia toksyczności kardiologicznej, były następujące:

- zwał serca; RR=2,719 (95% CI: 1,094 – 6,755P; $p = 0,031$);
- zmniejszenie frakcji wyrzutowej; RR=2,502 (95% CI: 0,927 –6,753), $p = 0,070$);
- wydłużenie odstępu QT: RR= 2,623 (95% CI: 1,374 –5,007), $p = 0,003$ (Thein 2018 [26]).

W meta-analizie Thein 2018 [26] wykazano, że ozymertynib zwiększać może ryzyko toksyczności sercowej, szczególnie pod względem ryzyka zawału serca oraz wydłużenia odstępu QT. Niezbędne jest szybkie monitorowanie i wdrożenie wczesnej interwencji w przypadku pacjentów, u których pojawią się objawy wskazujące na wystąpienie kardiotoksyczności.

14.8. Analiza skuteczności klinicznej produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania IB-III, z obecnością mutacji w genie *EGFR* – subpopulacja pacjentów po nawrocie choroby



14.8. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO TAGRISSEO® (OZYMERTYNIB) W LECZENIU UZUPEŁNIAJĄCYM PO RADYKALNEJ RESEKCJI GUZA U DOROSŁYCH PACJENTÓW Z NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA W STADIUM ZAAWANSOWANIA IB-III, Z OBECNOŚCIĄ MUTACJI W GENIE *EGFR* – subpopulacja pacjentów po nawrocie choroby

W niniejszym rozdziale przedstawiono dodatkowe wyniki analiz eksploracyjnych z badania ADAURA [1]-[14] obejmujących pacjentów, u których doszło do nawrotu choroby.

Czas do pierwszej i drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej

W momencie odcięcia danych, czas do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (ang. *Time to First Subsequent Therapy*, TFST) osiągnął dojrzałość 24,2%.

W zakresie czasu do drugiej kolejnej terapii ((ang. *Time to Second Subsequent Therapy* TSST) dojrzałość danych w momencie ich odcięcia wynosiła 10,4%.

Tabela 42. Czas do pierwszej i drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub zgonu (populacja ogólna; FAS) [12].

*Wartości podane w publikacji referencyjnej; ^Wartości obliczone przez autorów analizy; CI: przedział ufności; FAS: pełny zestaw danych do analizy; HR: hazard względny; NC: niemożliwe do obliczenia; TFST: czas do pierwszej kolejnej terapii; TSST: czas do drugiej kolejnej terapii.

W ramieniu ozymertynibu nie osiągnięto mediany czasu przeżycia do konieczności zastosowania pierwszej i drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej w przeciwieństwie do grupy

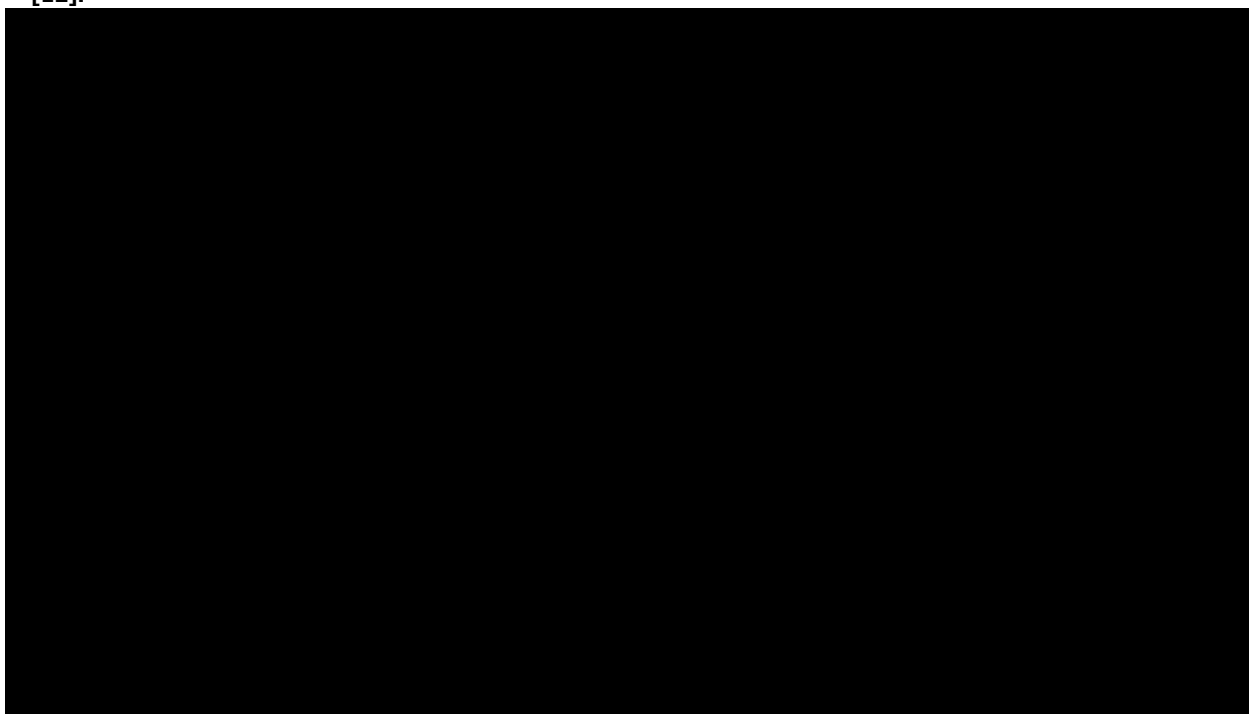
pacjentów stosujących placebo, gdzie wynosiła ona odpowiednio 39,8 i 48,2 miesiąca. Na podstawie oszacowanego parametru HR (HR: 0,20 [95%CI: 0,14; 0,27]; $p < 0,0001$ dla TFST i 0,25 [0,16; 0,41; $p < 0,0001$] dla TSST) należy wnioskować o istotnym statystycznie wydłużeniu przeżycia chorych bez konieczności zastosowania kolejnego leczenia w przypadku wcześniejszej terapii ozymertynibem w porównaniu do placebo.

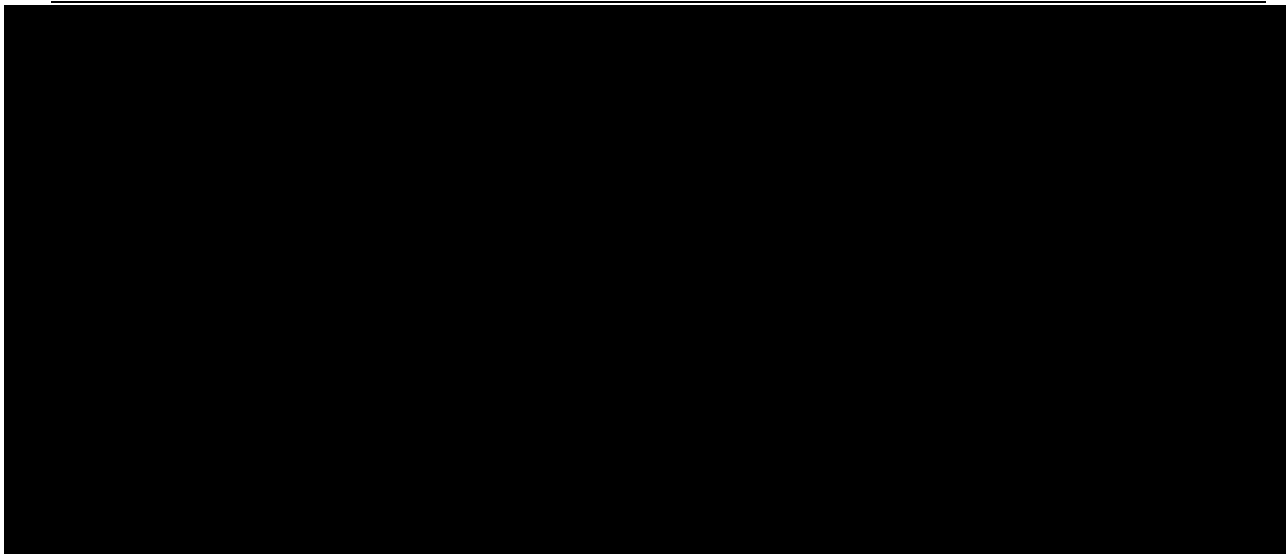
Przeprowadzona analiza wykazała, iż zastosowanie ozymertynibu względem placebo, w populacji pacjentów z rakiem płuca w stadium II-III A, po radykalnej resekcji guza, z mutacją w genie *EGFR*, z chemioterapią uzupełniającą (schemat terapeutyczny oparty na platynie) lub bez jej zastosowania **wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) niższym ryzykiem:**

- **zgonu;**
- **konieczności zastosowania pierwszej i drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej.**

Zestawienie różnych klas otrzymanych przez pacjentów terapii przeciwnowotworowych przedstawiono w poniższej tabeli. Inhibitory kinazy białkowej były najczęściej stosowanymi kolejnymi terapiami przeciwnowotworowymi.

Tabela 43. Podsumowanie pierwszej i drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (populacja ogólna, FAS) [12].





Czas przeżycia wolnego od progresji

W momencie odcięcia danych wyniki dla przeżycia wolnego od progresji w populacji ogólnej osiągnęły dojrzałość 8,7%.

Tabela 44. Przeżycie wolne od progresji choroby (populacja ogólna, FAS) [12].



wolne od progresji choroby.

Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby nie została osiągnięta w ramieniu ozymertynibu i wyniosła [redacted] w ramieniu placebo. Oszacowana wartość HR wskazywała na przewagę ozymertynibu względem placebo.

Produkt leczniczy Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z obecnością mutacji w genie *EGFR*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



14.9. OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO DLA RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT)

Tabela 45. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie ADAURA [1]-[14]

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie określone jako randomizowane
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: metoda z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej/ internetowej
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie określone jako podwójnie zaślepienie
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie określone jako podwójnie zaślepienie
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: wszystkie przypadki wycofania z badania były raportowane wraz z ich przyczynami
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: wyniki odnoszące się do poszczególnych punktów końcowych zostały opisane, w większości przypadków, wraz z określeniem statystycznej istotności różnic pomiędzy grupami

14.10. OCENA METODOLOGII PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR 2

Tabela 46. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2*.

Oceniane kryterium (pytanie)	Możliwe odpowiedzi	Chen i wsp., 2021 [16]	Jie i wsp., 2020 [60]
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	TAK NIE	TAK	TAK
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE	TAK	NIE
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	TAK NIE	TAK	TAK
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	NIE
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK NIE	TAK	NIE
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK NIE	TAK	NIE
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	NIE
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	NIE
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. <i>risk of bias</i> , RoB) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	TAK Częściowo TAK NIE	TAK	NIE

Oceniane kryterium (pytanie)	Możliwe odpowiedzi	Chen i wsp., 2021 [16]	Jie i wsp., 2020 [60]
[Kluczowa domena]	Uwzględniono jedynie badania nie-RCT		
	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT	NIE
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	TAK NIE	NIE	NIE
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]	Dla badań RCT: TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	NIE
	Dla badań nie-RCT: TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Uwzględniono jedynie badania RCT	NIE
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	NIE
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	TAK NIE	TAK	NIE
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?	TAK NIE	TAK	NIE
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	NIE
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	TAK NIE	YAK	TAK
Jakość metodologiczna przeglądu systematycznego	WYSOKA UMIARKOWANA NISKA KRYTYCZNIE NISKA	NISKA	KRYTYCZNIE NISKA

*Kluczowe domeny dla oceny jakości przeglądu systematycznego oznaczono dodatkowo popielatym tłem.

14.11. OPIS SKAL I KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY

Tabela 47. Charakterystyka innych skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótką charakterystyka skali/ kwestionariusza
Klasyfikacja działań niepożądanych NCI-CTCAE wersja 4	Skala oceny stopnia nasilenia działań niepożądanych (http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf). 1 stopień nasilenia: łagodne działania niepożądane. 2 stopień nasilenia: umiarkowane działania niepożądane. 3 stopień nasilenia: poważne działania niepożądane. 4 stopień nasilenia: działania niepożądane zagrażające życiu lub powodujące niezdolność do funkcjonowania. 5 stopień nasilenia: działania niepożądane zakończone zgonem.
SF-36 (ang. <i>Short Form Health Survey 36-Item</i>)	Kwestionariusz składa się z 11 pytań zawierających 36 stwierdzeń, pozwalających ocenić zależną od zdrowia jakość życia pacjenta. Należą one do 8 domen: - funkcjonowanie fizyczne (ang. <i>physical functioning</i> , PF) – 10 pozycji;

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótka charakterystyka skali/ kwestionariusza																												
	<ul style="list-style-type: none"> - ograniczenie z powodu zdrowia fizycznego (ang. <i>role physical</i>, RP) – 4 pozycje, - dolegliwości bólowe (ang. <i>bodily pain</i>, BP) – 2 pozycje, - ogólne poczucie zdrowia (ang. <i>general health</i>, GH) – 5 pozycji, - witalność (ang. <i>vitality</i>, VT) – 4 pozycje, - funkcjonowanie społeczne (ang. <i>social functioning</i>, SF) – 2 pozycje, - funkcjonowanie emocjonalne (ang. <i>role emotional</i>, RE) – 3 pozycje, - poczucie zdrowia psychicznego (ang. <i>mental health</i>, MH) – 5 pozycji. - oceniany jest także stan zdrowia sprzed roku – 1 pozycja. <p>Odpowiedzi na poszczególne pytania skonstruowane są w sposób dychotomiczny (tak/nie) lub w 3-, 5- i 6-stopniowej skali Likerta.</p> <p>Wymienione domeny składają się na ocenę:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zdrowia fizycznego (ang. <i>Physical Health Summary</i>) - średnia PF, RP, BP i GH - zdrowia psychicznego (ang. <i>Mental Health Summary</i>) – średnia VT, SF, RE i MH. <p>Sumaryczne wyniki przedstawiane są w formie oceny punktowej, w skali od 0 do 100, przy czym wyższa punktacja określa lepszą zależną od zdrowia jakość życia.</p> <p>Klinicznie istotne zmiany w ocenie jakości życia obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> - na poziomie indywidualnym: -- zdrowie fizyczne: ±3,8 punktu; -- zdrowie psychiczne: ±4,6 punktu; - grupowym: -- zdrowie fizyczne: ±2 punkty; -- zdrowie psychiczne: ±3 punkty. <p>Polska wersja językowa kwestionariusza udostępniana jest przez <i>Medical Outcomes Trust and Quality Metric Incorporated</i>.</p> <p>Źródło: Cieślik B, Podbielska H. Przegląd wybranych kwestionariuszy oceny jakości życia. <i>Acta Bio-Optica et Informatica Medica. Inżynieria Biomedyczna</i>, 2015, 21(2): 102-135. Majem, M, Goldman J, John T i wsp. (2021). OA06. 03 Patient-Reported Outcomes from ADAURA: Osimertinib as Adjuvant Therapy in Patients with Resected <i>EGFR</i> Mutated (<i>EGFRm</i>) NDRP. <i>Journal of Thoracic Oncology</i>. 2021;16(3): S112-S113. https://www.jto.org/article/S1556-0864(21)00333-6/fulltext.</p>																												
<p>Klasyfikacja TNM w raku płuca</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="466 1245 587 1281">Stopień</th> <th data-bbox="587 1245 1385 1281">Charakterystyka</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" data-bbox="466 1281 1385 1317" style="text-align: center;">T (ang. <i>tumour</i>, guz)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="466 1317 587 1406">Tx</td> <td data-bbox="587 1317 1385 1406">Obecność komórek nowotworowych w wydzielinie oskrzelowej, ale bez cech guza w badaniach radiologicznych klatki piersiowej i bronchoskopii</td> </tr> <tr> <td data-bbox="466 1406 587 1442">T1</td> <td data-bbox="587 1406 1385 1442">Guz o największym wymiarze ≤3 cm</td> </tr> <tr> <td data-bbox="466 1442 587 1478">T1a</td> <td data-bbox="587 1442 1385 1478">Guz o największym wymiarze ≤2 cm</td> </tr> <tr> <td data-bbox="466 1478 587 1514">T1b</td> <td data-bbox="587 1478 1385 1514">Guz o największym wymiarze >2–3 cm</td> </tr> <tr> <td data-bbox="466 1514 587 1603">T2</td> <td data-bbox="587 1514 1385 1603">Zajęcie oskrzela głównego w odległości nie mniejszej niż 2 cm od ostrogi głównej, naciekanie opłucnej płuca, towarzysząca niedodma niezajmująca całego płuca</td> </tr> <tr> <td data-bbox="466 1603 587 1639">T2a</td> <td data-bbox="587 1603 1385 1639">Guz o największym wymiarze >3–5 cm</td> </tr> <tr> <td data-bbox="466 1639 587 1675">T2b</td> <td data-bbox="587 1639 1385 1675">Guz o największym wymiarze >5–7 cm</td> </tr> <tr> <td data-bbox="466 1675 587 1818">T3</td> <td data-bbox="587 1675 1385 1818">Guz > 7 cm naciekający jedno miejsce z wymienionych: ścianę klatki piersiowej, przeponę, osierdzie, opłucną śródpiersiową lub guz oskrzela głównego umiejscowiony w odległości mniejszej niż 2 cm od ostrogi głównej, lecz bez jej zajęcia lub guz z towarzyszącą niedodmą całego płuca lub zmiany satelitarne w obrębie tego samego płata co ognisko pierwotne</td> </tr> <tr> <td data-bbox="466 1818 587 1908">T4</td> <td data-bbox="587 1818 1385 1908">Guz naciekający śródpiersie, serce, wielkie naczynia, ostrogę główną, tchawicę, przełyk, kręgi, zmiany satelitarne po tej samej stronie, ale w innych płatach niż ognisko pierwotne</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="466 1908 1385 1944" style="text-align: center;">N (ang. <i>nodes</i>; węzły chłonne)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="466 1944 587 2007">N1</td> <td data-bbox="587 1944 1385 2007">Przerzuty w węzłach chłonnych okołooskrzelowych i/lub wnekowych po stronie guza pierwotnego oraz wewnątrzplucnych</td> </tr> <tr> <td data-bbox="466 2007 587 2042">N2</td> <td data-bbox="587 2007 1385 2042">Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia po stronie guza pierwotnego i/lub</td> </tr> </tbody> </table>	Stopień	Charakterystyka	T (ang. <i>tumour</i>, guz)		Tx	Obecność komórek nowotworowych w wydzielinie oskrzelowej, ale bez cech guza w badaniach radiologicznych klatki piersiowej i bronchoskopii	T1	Guz o największym wymiarze ≤3 cm	T1a	Guz o największym wymiarze ≤2 cm	T1b	Guz o największym wymiarze >2–3 cm	T2	Zajęcie oskrzela głównego w odległości nie mniejszej niż 2 cm od ostrogi głównej, naciekanie opłucnej płuca, towarzysząca niedodma niezajmująca całego płuca	T2a	Guz o największym wymiarze >3–5 cm	T2b	Guz o największym wymiarze >5–7 cm	T3	Guz > 7 cm naciekający jedno miejsce z wymienionych: ścianę klatki piersiowej, przeponę, osierdzie, opłucną śródpiersiową lub guz oskrzela głównego umiejscowiony w odległości mniejszej niż 2 cm od ostrogi głównej, lecz bez jej zajęcia lub guz z towarzyszącą niedodmą całego płuca lub zmiany satelitarne w obrębie tego samego płata co ognisko pierwotne	T4	Guz naciekający śródpiersie, serce, wielkie naczynia, ostrogę główną, tchawicę, przełyk, kręgi, zmiany satelitarne po tej samej stronie, ale w innych płatach niż ognisko pierwotne	N (ang. <i>nodes</i>; węzły chłonne)		N1	Przerzuty w węzłach chłonnych okołooskrzelowych i/lub wnekowych po stronie guza pierwotnego oraz wewnątrzplucnych	N2	Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia po stronie guza pierwotnego i/lub
Stopień	Charakterystyka																												
T (ang. <i>tumour</i>, guz)																													
Tx	Obecność komórek nowotworowych w wydzielinie oskrzelowej, ale bez cech guza w badaniach radiologicznych klatki piersiowej i bronchoskopii																												
T1	Guz o największym wymiarze ≤3 cm																												
T1a	Guz o największym wymiarze ≤2 cm																												
T1b	Guz o największym wymiarze >2–3 cm																												
T2	Zajęcie oskrzela głównego w odległości nie mniejszej niż 2 cm od ostrogi głównej, naciekanie opłucnej płuca, towarzysząca niedodma niezajmująca całego płuca																												
T2a	Guz o największym wymiarze >3–5 cm																												
T2b	Guz o największym wymiarze >5–7 cm																												
T3	Guz > 7 cm naciekający jedno miejsce z wymienionych: ścianę klatki piersiowej, przeponę, osierdzie, opłucną śródpiersiową lub guz oskrzela głównego umiejscowiony w odległości mniejszej niż 2 cm od ostrogi głównej, lecz bez jej zajęcia lub guz z towarzyszącą niedodmą całego płuca lub zmiany satelitarne w obrębie tego samego płata co ognisko pierwotne																												
T4	Guz naciekający śródpiersie, serce, wielkie naczynia, ostrogę główną, tchawicę, przełyk, kręgi, zmiany satelitarne po tej samej stronie, ale w innych płatach niż ognisko pierwotne																												
N (ang. <i>nodes</i>; węzły chłonne)																													
N1	Przerzuty w węzłach chłonnych okołooskrzelowych i/lub wnekowych po stronie guza pierwotnego oraz wewnątrzplucnych																												
N2	Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia po stronie guza pierwotnego i/lub																												

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótka charakterystyka skali/ kwestionariusza			
		rozwidlenia tchawicy		
	N3	Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia lub węzły po stronie przeciwnej, pod mięśniem pochyłym i/lub nadobojczykowych po stronie guza pierwotnego lub po stronie przeciwnej		
		M (ang. <i>metastases</i>; przerzuty)		
	M1	Przerzuty odległe		
	M1a	Zmiany satelitarne w przeciwległym płacie, rozsiew guzkowy lub wysięk w opłucnej lub osierdziu		
	M1b	Obecność przerzutów do odległych narządów		
Stopnia klinicznego zaawansowania raka płuca (ang. <i>staging</i>)	Źródło:			
	Stopień	Charakterystyka		
		T	N	M
	Ukryty	x	0	0
	0	is	0	0
	IA	1a, b	0	0
	IB	2a	0	0
	IIA	2b	0	0
		1a,b 2a	1 1	0 0
	IIB	2b	1	0
		3	0	0
IIIA	1a, b	2	0	
	2a, b	1, 2	0	
	3; 4	0, 1	0	
IIIB	4	2	0	
	każde	3	0	
IV	każde	każde	1	
Skala sprawności wg WHO/ECOG	Źródło: Wrona A, Jassem, J. Nowa klasyfikacja TNM w raku płuca. Onkologia w praktyce klinicznej. 2009;5(6):250-260.			
	Stopień	Charakterystyka		
	0	Brak objawów choroby, prawidłowa sprawność, zdolność do samodzielnego wykonywania wszystkich czynności i pracy.		
	1	Obecność objawów choroby, zdolność do wykonywania czynności codziennych i lekkiej pracy, nie ma konieczności przebywania w łóżku w ciągu dnia.		
	2	Obecność objawów choroby, znacznie ograniczona aktywność, zdolność do wykonywania czynności codziennych, brak zdolności do wykonywania pracy, konieczność przebywania w łóżku mniej niż 50% dnia.		
	3	Ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku ponad połowy dnia.		
	4	Konieczność opieki osoby drugiej, stałe przebywanie w łóżku.		
5	Zgon.			
	WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World health Organization</i>), ECOG – ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> .			
	Źródło: http://ptgo.softwebo.pl/dla-lekarza/materialy-pomocnicze/skale-stosowane-w-onkologii/skala-sprawnosci-whozubrodaecog/ (czerwiec 2021).			

Produkt leczniczy Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z obecnością mutacji w genie *EGFR*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



14.12. TABELE POMOCNICZE

Tabela 48. Klasyfikacja doniesień naukowych*.

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Meta-analiza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez meta-analizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest.
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest.
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne oraz raporty panelów ekspertów.

* Na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness*. ang. *CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York, York 1996.

Tabela 49. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [64].

Kategoria	Opis	Komentarz
Błąd systematyczny doboru próby		
Zastosowana metoda randomizacji (poprawność randomizacji)	Należy opisać metodę zastosowanej randomizacji na tyle szczegółowo by było możliwe dokonanie oceny czy grupy są ze sobą porównywalne.	Błąd systematyczny doboru próby wynikający z nieadekwatnego wygenerowania sekwencji losowej (zastosowania odpowiedniej metody randomizacji).
Zastosowany sposób randomizacji (utajnienie randomizacji)	Należy opisać sposób przeprowadzenia randomizacji by można było ustalić, czy przydział do grup był możliwy do przewidzenia przed lub w trakcie rejestracji uczestników.	Błąd systematyczny selekcji z powodu braku zastosowania odpowiedniego sposobu przeprowadzenia randomizacji.
Błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów		
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać sposób zaślepienia uczestników i personelu medycznego w celu oceny czy zaślepienie było skuteczne.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez uczestników i personel medyczny.
Błąd systematyczny z diagnozowania		
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać sposób zaślepienia personelu oceniającego wystąpienie danego punktu końcowego w celu oceny jego skuteczności.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez personel oceniający wystąpienie danego punktu końcowego.
Błąd systematyczny z wycofania		
Niekompletne dane (utrata z badania) <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać kompletność danych wynikowych dla głównego punktu końcowego badania. Należy określić czy przedstawiono: liczbę osób utraconych z badania w każdej z grup w porównaniu do populacji poddanej randomizacji, oraz powody utraty/wykluczenia z badania.	Błąd systematyczny utraty z badania związany z liczbą, rodzajem brakujących danych.

Błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem		
Wybiórcze raportowanie wyników	Należy opisać w jaki sposób autorzy przeglądu zbadali prawdopodobieństwo wybiórczego raportowania wyniku oraz co zostało wykazane.	Błąd systematyczny raportowania wyników związany z selektywnym/wybiórczym raportowaniem wyników leczenia.
Inny błąd systematyczny		
Inne źródło błędu systematycznego	Należy opisać, przedstawić inne elementy, które mogą wpływać na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego nie uwzględnione w powyższych kategoriach.	Błąd systematyczny nie uwzględniony w powyższych domenach.

Tabela 50. Formularz do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2* [72].

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	<p><u>TAK, jeśli jest zawarta:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - populacja, - interwencja, - komparator, - punkty końcowe. <p><u>Opcjonalnie (rekomendowane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ramy czasowe okresu obserwacji. 	TAK NIE
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <p>Autorzy przeglądu oświadczyli, że posiadają spisany protokół lub wytyczne, zawierające <u>wszystkie</u> poniższe elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pytanie (pytania) badawcze, - strategię wyszukiwania, - kryteria włączenia/wykluczenia, - ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. <p><u>TAK, jeśli:</u></p> <p>Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK”, a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim:</p> <ul style="list-style-type: none"> - plan meta-analazy/syntezy danych jeśli będzie wykonana ORAZ - plan badania przyczyn heterogeniczności, - uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu. 	TAK Częściowo TAK NIE
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	<p><u>TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - uzasadnienie włączenia jedynie badań randomizowanych (RCT), - LUB uzasadnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nie-RCT), - LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT. 	TAK NIE
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego), - przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania, - w przypadku zastosowania ograniczeń (np. dla języka publikacji) uzasadniono takie postępowanie. <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań, - przeszukano rejestry badań klinicznych, - uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny, - przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę”, - przeszukiwanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu. 	TAK Częściowo TAK NIE
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - co najmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone, - LUB dwóch analityków kwalifikowało zidentyfikowane badania do przeglądu i uzyskało dobrą zgodność ($\geq 80\%$); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka. 	TAK NIE
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, co do tego, które dane należy wyekstrahować z włączonych badań, - LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z części włączonych badań i osiągnęli oni dobrą zgodność ($\geq 80\%$); pozostała część danych została wyekstrahowana przez jednego z analityków. 	TAK NIE
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu. 	TAK Częściowo TAK NIE

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
	<p><u>TAK, jeśli dodatkowo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu. 	
<p>8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?</p>	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - opisano populację, - opisano interwencje, - opisano komparatory, - opisano punkty końcowe, - opisano projekt badania. <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki), - szczegółowo opisano komparator (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki), - opisano założenia/warunki w jakich przeprowadzano badania (ang. <i>study's setting</i>), - określono ramy czasowe okresu obserwacji. 	<p>TAK Częściowo TAK NIE</p>
<p>9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. <i>risk of bias</i>, RoB) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]</p>	<p><u>Dla badań RCT:</u></p> <p><u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - braku ukrycia kodu alokacji (ang. <i>unconcealed allocation</i>) ORAZ - braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiegokolwiek przyczyny). <p><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ - selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego. 	<p>TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT</p>
	<p><u>Dla badań nie-RCT:</u></p> <p><u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - czynników zakłócających ORAZ - błędów systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i>). <p><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ - selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego. 	<p>TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT</p>
<p>10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</p>	<p><u>TAK, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że poszukiwano informacji odnośnie źródeł finansowania, ale nie były one raportowane we włączonych badaniach, należy zaznaczyć odpowiedź „TAK”.</i> 	<p>TAK NIE</p>
<p>11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]</p>	<p><u>Dla badań RCT:</u></p> <p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła - ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności. 	<p>TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy</p>
	<p><u>Dla badań nie-RCT:</u></p> <p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła, - ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych, - ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT, w przypadku gdy do przeglądu włączono oba typy badań. 	<p>TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy</p>
<p>12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?</p>	<p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB, - LUB w przypadku kumulacji wyników przeprowadzonej z uwzględnieniem badań RCT i/lub nie-RCT o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy oceniające potencjalny wpływ RoB na uzyskane wyniki. 	<p>TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy</p>

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	<u>Tak, jeśli:</u> - w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego, - LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu.	TAK NIE
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?	<u>Tak, jeśli:</u> - w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników, - LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]	<u>Tak, jeśli:</u> - wyniki oceny błędu publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analazy
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	<u>Tak, jeśli:</u> - autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów, - LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów.	TAK NIE
Kończąca ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego	WYSOKA - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań UMIARKOWANA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową*; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań NISKA - jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań KRYTYCZNIE NISKA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań **Liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżać jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej:	WYSOKA UMIARKOWANA NISKA KRYTYCZNIE NISKA

*Kluczowe domeny dla oceny jakości przeglądu systematycznego oznaczono dodatkowo popielatym tłem.

Tabela 51. Formularz ekstrakcji danych z badań.

Badacz: XXXXXXXXXX

Szczegóły badania		
Kod badania:		
Autorzy:		
Tytuł:		
Szczegóły dotyczące publikacji:		
Ocena badania:		
Ocena randomizowanych badań klinicznych zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook.		
Ocena nierandomizowanych badań z grupą kontrolną w skali NOS.		
Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE.		
Uczestnicy		
Liczba pacjentów włączonych do badania:		
Liczba i lokalizacja ośrodków:		
Kryteria włączenia pacjentów do badania:		
Kryteria wykluczenia pacjentów z badania:		
Interwencja (dawka, schemat i droga podawania itp.)		
	Rodzaj:	Liczba pacjentów:
Grupa badana:		

Produkt leczniczy Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z obecnością mutacji w genie *EGFR*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Grupa kontrolna:		
Charakterystyka pacjentów (rodzaj mutacji, wiek, nasilenie objawów itp.)		
Poszczególne cechy	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wyniki		
Oceniany parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna

14.13. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMAGAŃ, JAKIE MUSZĄ SPEŁNIAĆ ANALIZY UWZGLĘDNIONE WE WNIOSKACH O OBJĘCIU REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU, O OBJĘCIU REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU TECHNOLOGII LEKOWEJ O WYSOKIEJ WARTOŚCI KLINICZNEJ ORAZ O PODWYŻSZENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU LEKU, ŚRODKA SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO, WYROBU MEDYCZNEGO, KTÓRE NIE MAJĄ ODPOWIEDNIKA REFUNDOWANEGO W DANYM WSKAZANIU”

Dane podstawowe

Tytuł Analizy Problemu Decyzyjnego:	Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania Ib-III z potwierdzoną mutacją w genie <i>EGFR</i>
Autor/autorzy Analizy Problemu Decyzyjnego:	[REDACTED]
Tytuł Analizy klinicznej:	Produkt leczniczy Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z obecnością aktywującej mutacji w genie <i>EGFR</i> . Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.
Autor/autorzy Analizy klinicznej:	[REDACTED]

Wyjaśnienie pojęć stosowanych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 [65]	
Badanie pierwotne	Badanie dostarczające oryginalnych danych, uzyskanych na podstawie pomiarów dokonanych w grupie osób badanych.
Badanie wtórne	Analiza danych pochodzących z badań pierwotnych.
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Przeгляд systematyczny	Badanie wtórne przeprowadzone w oparciu o zestaw konsekwentnie stosowanych, jawnych, predefiniowanych kryteriów selekcji badań, zgodnie z opisanym schematem umożliwiającym powtórzenie, uwzględniające ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań oraz zawierające systematyczny, obiektywny przegląd wyników wyselekcjonowanych badań.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42b ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1389, z późn. zm.) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.

14.13. Ankieta zgodności przeprowadzenia Analizy problemu decyzyjnego oraz Analizy klinicznej z „Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu”



Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
-------------------------------	---

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział w których podano te informacje)
1. Czy informacje zawarte w analizie problemu decyzyjnego (część kliniczna)/analizie klinicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?	Analiza Problemu Decyzyjnego: Tak; uwzględniono najbardziej aktualne (możliwe do zdobycia) dane dotyczące problemu zdrowotnego, dane epidemiologiczne, wytyczne praktyki klinicznej oraz rekomendacje finansowe dla technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnych (data ostatniego wyszukiwania: czerwiec 2021). Analiza kliniczna: Tak; (data ostatniego przeszukiwania medycznych baz danych w celu identyfikacji opracowań (badań) wtórnych, pierwotnych badań klinicznych: 25.06.2021).
2. Czy analiza kliniczna zawiera:	
2.1. opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji?	Tak; najważniejsze informacje na temat analizowanego problemu zdrowotnego są zawarte w Analizie klinicznej w rozdz. 3 oraz w <u>Analizie problemu decyzyjnego</u> w rozdz. 2.
2.2. opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	Tak; najważniejsze informacje na temat technologii opcjonalnych są zawarte w <u>Analizie klinicznej</u> w rozdz. 3, jak również bardziej szczegółowe informacje znajdują się w osobnym dokumencie <u>Analiza problemu decyzyjnego</u> w rozdz. 2 oraz w rozdz. 4.
2.3. przegląd systematyczny badań pierwotnych?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 4 oraz rozdz. 14.1.
2.4. kryteria selekcji badań pierwotnych w zakresie	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania: rozdz. 2.4, rozdz. 3; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach: rozdz. 2.4, rozdz. 3; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań: rozdz. 2.4 oraz rozdz. 3, • metodyki badań: rozdz. 2.4, rozdz. 3 oraz rozdz. 14.1.
2.5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria: charakterystyki populacji oraz charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach uwzględnionych w analizie	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 4, rozdz. 8 i rozdz. 14.5.
3. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia następujące kryteria?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> <ul style="list-style-type: none"> • zgodność kryterium charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania z populacją docelową wskazaną we wniosku: rozdz. 3, rozdz. 4, rozdz. 9 (Dyskusja) oraz w <u>Analizie Problemu Decyzyjnego</u> rozdz. 1 i 2, • zgodność kryterium charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii: rozdz. 3, rozdz. 4 i rozdz. 9 (Dyskusja).
4. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:	

<p>4.1. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>: rozdz. 5; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u>: rozdz. 4 (uzasadnienie wyboru komparatora).</p>
<p>4.2. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria: charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania; charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach; parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; metodyki badań?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 4.2.; rozdz. 14.1.3 oraz rozdz. 14.4.</p>
<p>4.3. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 14.1.</p>
<p>4.4. opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 14.1 oraz 14.2.</p>
<p>4.5. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • opisu metodyki badania, w tym wskazania, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej – wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną; wykazanie równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej; wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej: rozdz. 5.; rozdz. 14.4., • kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania: rozdz. 5.; rozdz. 14.4., • opisu procedury przypisania osób badanych do technologii: rozdz. 5.; rozdz. 14.4., • charakterystyki grupy osób badanych: rozdz. 5.; rozdz. 14.4., • charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane: rozdz. 5.; rozdz. 14.4., • wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu: rozdz. 5.; rozdz. 14.4., • informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem: rozdz. 5.; rozdz. 14.4., • wskazania źródeł finansowania badania: rozdz. 5.; rozdz. 14.4.
<p>4.6. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami (parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań) w postaci tabelarycznej</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 5 oraz Streszczenie.</p>
<p>4.7. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, <u>aktualne na dzień złożenia wniosku</u>, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (ang. Food and Drug Administration)</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 7 i rozdz. 14.7.</p>
<p>5. Czy jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 5 i Streszczenie</p>
<p>6. Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?</p>	<p>Tak; <u>Analiza problemu decyzyjnego</u>: rozdz. 8. Tak; <u>Analiza kliniczna</u>: rozdz. 12.</p>
<p>7. Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?</p>	<p>Tak; <u>Analiza problemu decyzyjnego</u>: rozdz. 8. Tak; <u>Analiza kliniczna</u>: rozdz. 12.</p>

14.14. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMiT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU

Dane podstawowe

Tytuł analizy klinicznej:	Produkt leczniczy Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z obecnością aktywującej mutacji w genie <i>EGFR</i> . Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.
Autorzy analizy klinicznej:	

Pytanie	Sprawdzenie (rozdziały, w których podano te informacje)
1. Informacje wstępne	
<i>Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zdefiniowano cel analizy?</i>	Tak, rozdz. 1.
2. Analiza kliniczna	
2.1. Dane	
<i>Czy poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczą zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. efficacy) – badania RCT, jak i efektywności praktycznej (ang. effectiveness) – badania obserwacyjne/opisowe?</i>	Tak, rozdz. 2.3 i 2.4; rozdz. 2.6; rozdz. 14.1.
<i>Czy w kryteriach włączenia badań przedstawiono: szczegółowo zdefiniowaną populację, interwencję wraz ze szczegółowym opisem sposobu jej podania i dawkowania, komparatory oraz oceniane punkty końcowe?</i>	Tak, rozdz. 2.4.; rozdz. 3 oraz 14.1.
<i>Czy wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do tego działania, który zawiera określone kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania i zgodny jest ze zdefiniowanym schematem PICOS? Czy protokół ten został dołączony do analizy klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 2.4 i rozdz. 14.1.
2.1.1. Źródła danych	
<i>Czy przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii (raporty HTA) oraz przeglądów systematycznych na dany temat dostępnych w: Biblioteka Cochrane, bazie MEDLINE i EMABSE?</i>	Tak, rozdz. 2.2; rozdz. 14.1.
<i>Czy przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań pierwotnych, dotyczących rozpatrywanego problemu i spełniających kryteria włączenia do analizy (w pierwszej kolejności uwzględniające porównanie badanej technologii z wybranym komparatorem/komparatorami) w podstawowych bazach (MEDLINE, EMBASE, Biblioteka Cochrane)?</i>	Tak, rozdz. 2.3; rozdz. 14.1.
<i>Czy w uzasadnionych przypadkach przeprowadzono również przeszukanie innych baz danych?</i>	Tak, rozdz. 14.1.2.
<i>Czy przeprowadzono przegląd rejestrów badań klinicznych (co najmniej rejestr clinicaltrials.gov i clinicaltrialsregister.eu)?</i>	Tak, rozdz. 14.1.2.
<i>Czy przeszukiwanie uzupełniono o inne źródła danych? (odpowiednie pogrubić):</i> <ul style="list-style-type: none"> • przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej, • przeprowadzono konsultacje z ekspertami klinicznymi, 	Tak, rozdz. 2.3 i rozdz. 14.1.

<ul style="list-style-type: none"> • przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie danych publikowanych w czasopiśmie specjalistycznych zajmujących się ocenianą technologią i nieindeksowanych w wykorzystywanych bazach informacji medycznej, • kontaktowano się z autorami badań klinicznych, m.in. w celu uzyskania i włączenia do analizy szczegółowych danych niepublikowanych, • przeprowadzono wyszukiwanie poprzez wyszukiwarki internetowe, • przeprowadzono konsultacje z producentami, w szczególności w zakresie informacji o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, • wykorzystano dane z dokumentacji rejestracyjnej leku dostępnej na stronach internetowych agencji rejestracyjnych, tj. Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMPB), EMA, FDA, • przeszukano doniesienia i streszczenia z konferencji naukowych. 	
2.1.2. Strategia wyszukiwania	
<i>Czy opracowana strategia wyszukiwania jest strategią o możliwie najwyższej czułości?</i>	Tak, rozdz. 14.1.1 i rozdz. 14.1.2.
<i>Jeżeli w różnych bazach zastosowano strategię różniącą się istotnie czułością czy uzasadniono takie postępowanie?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy kryteria wyszukiwania uwzględniają elementy założonego schematu PICOS?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy strategia wyszukiwania jest szczegółowo opisana i możliwa do weryfikacji?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy przedstawienie wyników wyszukiwania uwzględnia następujące informacje:</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>słowa kluczowe i deskrytory użyte w czasie wyszukiwania,</i> • <i>użyte operatory logiki Boole'a,</i> • <i>użyte filtry,</i> • <i>przedział czasowy objęty wyszukiwaniem/datę ostatniego wyszukiwania,</i> • <i>liczbę odnalezionych rekordów oddzielnie dla poszczególnych zapytań (kwerend) użytych w strategii wyszukiwania.</i> 	Tak, rozdz. 14.1.
2.1.3. Selekcja informacji	
<i>Czy selekcja doniesień naukowych wykonana została wieloetapowo, tzn. najpierw wykonano selekcję na podstawie tytułów i streszczeń, a w dalszej kolejności w oparciu o pełne teksty publikacji?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy rozróżniono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 5
<i>Czy selekcja dotyczyła publikacji co najmniej w języku angielskim i polskim?</i>	Tak, rozdz. 2.4 i rozdz. 14.1.
<i>Czy postępowanie w procesie selekcji i włączania badań było zgodne z algorytmem przedstawionym w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy selekcja badań klinicznych do przeglądu systematycznego była wykonywana przez co najmniej dwóch pracujących niezależnie analityków? (podać inicjały)</i>	Tak, rozdz. 14.1, rozdz. 2.2 i 2.3.
<i>Czy podano stopień zgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień? Czy w przypadku wystąpienia ewentualnych niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień rozwiązywano je metodą konsensusu?</i>	Tak, rozdz. 14.1 i rozdz. 2.6.
<i>Czy w analizie przejrzyste podano liczbę dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania i selekcji badań?</i>	Tak, rozdz. 14.1 (rozdz. 14.1.3).
<i>Czy przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień, z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych fazach selekcji oraz liczby dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania?</i>	Tak, rozdz. 14.1.3.
<i>Czy wzory wszystkich skal i kwestionariuszy zostały dołączone do przeglądu?</i>	Tak, rozdz. 14.10; rozdz. 14.11.
2.1.4. Ocena jakości informacji	
<i>Czy w analizie klinicznej oceniono podobieństwo próby z badań klinicznych do potencjalnej populacji, podobieństwo interwencji, zbieżność wyników obserwowanych w badaniach naukowych z wynikami oczekiwanymi, metodykę przeprowadzania poszczególnych badań, ryzyko błędu systematycznego (ang. bias), spójność pomiędzy wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu, stopień, w jakim wyniki stwierdzone w badaniach naukowych można przenieść (uogólnić) na populację, której dotyczy analiza.</i>	Tak, rozdz. 9 (Dyskusja), rozdz. 14.4, rozdz. 14.8.
<i>Czy przeprowadzono ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w</i>	Tak, rozdz. 14.8.

<i>Cochrane Handbook? Czy wyselekcjonowane badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją oceniono za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration dla badań z randomizacją?</i>	
<i>Czy wyselekcjonowane badania bez randomizacji lub badania retrospektywne oceniono za pomocą kwestionariusza NOS?</i>	Nie dotyczy, nie zidentyfikowano takich badań.
<i>Czy wyselekcjonowane badania jednoramienne oceniono w skali NICE?</i>	Nie dotyczy, nie zidentyfikowano takich badań.
<i>Czy wyselekcjonowane przeglądy systematyczne oceniano zgodnie z aktualną skalą AMSTAR?</i>	Tak, rozdz. 14.10.
<i>Czy w przypadku oceny wyselekcjonowanych badań za pomocą zmodyfikowanych skal uzasadniono ich wybór?</i>	Nie dotyczy.
2.1.5. Przedstawienie badań włączonych i ekstrakcja danych	
<i>Czy przedstawiono wnioski płynące z odszukanych opracowań wtórnych oraz omówienie ograniczeń odnalezionych prac?</i>	Tak, rozdz. 8, rozdz. 10, rozdz. 14.5.
<i>Czy przedstawiono odrębne dane na temat efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy oceniono stopień zgodności efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Czy jeżeli populacja docelowa zdefiniowana na etapie analizy problemu decyzyjnego nie odpowiada próbie ocenianej w odnalezionym materiale dowodowym, przedyskutowano potencjalny wpływ różnic pomiędzy populacjami na wyniki uzyskane w analizie klinicznej?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy wykonano zestawienie zawierające liczbę włączonych badań dla danego problemu klinicznego wraz z charakterystyką każdego włączonego badania odnoszącego się do określonego problemu klinicznego (informacje dotyczące: okresu obserwacji, liczby ośrodków wykonujących, listy sponsorów, wielkości próby badanej, charakterystyki pacjentów, szczegółów interwencji i uzyskanych wyników oraz innych informacji, które mają znaczenie dla oceny wiarygodności zewnętrznej)?</i>	Tak, rozdz. 4.2 i rozdz. 14.4.
<i>Czy każde badanie włączone do analizy posiada związłą ocenę krytyczną (critical appraisal), zgodną z zasadami Cochrane Collaboration ?</i>	Tak, rozdz. 14.4.
<i>Czy zestawienie badań jest wykonane zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych przedstawioną w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku i oznaczeniem numeru podtypu każdego włączonego badania?</i>	Tak, rozdz. 4.2 i rozdz. 14.4.
<i>Czy w ostatecznej ocenie wykorzystano badania z najwyższego dostępnego poziomu w klasyfikacji?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy w przypadku włączonych do analizy badań randomizowanych określono przyjęte podejście do testowania hipotezy (superiority, non-inferiority)?</i>	Tak, rozdz. 5 i rozdz. 14.4.
<i>Czy plan postępowania w procesie ekstrakcji danych z wyselekcjonowanych badań określa: rodzaje informacji wypisywanych z publikacji, liczbę osób dokonujących ekstrakcji i ich identyfikatory oraz formularz ekstrakcji danych?</i>	Tak, rozdz. 2.8 i rozdz. 14.12 (Tabele pomocnicze – Protokół ekstrakcji danych).
2.2. Synteza danych w zakresie skuteczności	
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 5, rozdz. 14.5.
<i>Czy opracowanie wyników przedstawiono za pomocą meta-analizy, pod warunkiem niestwierdzenia istotnej heterogeniczności klinicznej, metodycznej i statystycznej badań?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia ilościowej analizy wyników przeprowadzono analizę jakościową ograniczoną do tabelarycznego zestawienia wyników badań włączonych do przeglądu i ich krytycznej oceny?</i>	Nie dotyczy.
2.2.1. Synteza jakościowa	
<i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego podano w formie tabelarycznej dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa rozpatrywanej technologii i komparatora/komparatorów, z uwzględnieniem dokonanej uprzednio oceny wiarygodności źródła i jakości danych?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy zestawiono tabelarycznie wyniki wszystkich doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla wszystkich analizowanych punktów końcowych każdego badania?</i>	Tak, rozdz. 5 i rozdz. 14.5.

<i>Czy w przypadku stwierdzenia heterogeniczności uzyskanych wyników, prześledzono i scharakteryzowano różnice?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy przedstawiono zestawienie umożliwiające porównanie wyników poszczególnych badań dla określonego punktu końcowego?</i>	Tak, rozdz. 5 i Streszczenie.
<i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego dane przedstawiano w postaci:</i> <ul style="list-style-type: none"> • liczebności próby dla każdej interwencji, • wyniku w postaci miar centralnych i miar rozrzutu dla każdego punktu końcowego w przypadku zmiennych ciągłych, a w przypadku zmiennych dychotomicznych, liczby i odsetka pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie punktu końcowego, • parametrów pozwalających na porównawczą ocenę efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej względem komparatora (różnice między średnimi wynikami porównywanych interwencji dla danych ciągłych lub parametry względne i bezwzględne dla danych dychotomicznych wraz z przedziałami ufności i oceną istotności statystycznej zaobserwowanych różnic). 	Tak, rozdz. 5 i rozdz. 14.5.
2.2.2. Meta-analiza (synteza ilościowa)	
<i>Czy przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy określono stopień i przyczyny niejednorodności (heterogeniczności) wyników badań zgodnie z Wytocznymi Cochrane Collaboration?</i>	Nie przeprowadzono meta-analizy.
<i>Czy jeśli istnieją wątpliwości dotyczące jakości badań lub związku poszczególnych badań z tematem analizy, to czy w ramach analizy wrażliwości oddzielnie przedstawiono wyniki meta-analiz wykonanych z wyłączeniem wątpliwego badania lub badań i osobno przedstawiono wyniki badań o najwyższej wiarygodności?</i>	Nie przeprowadzono meta-analizy.
<i>Czy podano dokładny opis kryteriów włączenia badań do meta-analizy, oraz kryteriów ich wykluczenia?</i>	Nie przeprowadzono meta-analizy.
2.2.3. Porównanie pośrednie proste i sieciowe	
<i>Czy w przypadku braku badań, które bezpośrednio porównują technologię ocenianą i komparator (badań typu „head to head”), przeprowadzono porównanie pośrednie?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy przeprowadzono ocenę heterogeniczności metodycznej oraz klinicznej badań włączonych do analizy, w celu oceny czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy przedstawiono tabelaryczne zestawienie metodyki badań wykorzystywanych do przeprowadzenia porównania pośredniego wraz z określeniem różnic w zakresie populacji, interwencji stanowiącej ramię referencyjne i badanych punktów końcowych?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy w przypadku porównania pośredniego przeprowadzono przegląd systematyczny medycznych baz danych oraz uzasadniono wybór wspólnego komparatora dla potrzeb tego porównania?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy porównanie pośrednie przeprowadzono z zastosowaniem metod skorygowanych o wynik grupy kontrolnej? (odpowiednie pogrubić)</i> Zastosowano: <ul style="list-style-type: none"> • metodę Buchera, • porównanie mieszane/sieciowe (ang. <i>mixed treatment comparison</i>), • metodę Bayesa, • meta-analizę sieciową metodą Lumley’a (ang. <i>Lumley network meta-analysis</i>), • metaregresję. 	Nie dotyczy.
<i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólne ramię referencyjne (badania bez grupy kontrolnej) wykorzystano inne metody odpowiednie pogrubić:</i> <ul style="list-style-type: none"> • proste zestawienie badań bez dostosowania (ang. <i>naïve comparison</i>), • porównanie z danymi historycznymi (ang. <i>benchmarking with historical controls</i>), • porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (ang. <i>matching-adjusted indirect comparison</i>). 	Nie dotyczy.
<i>Czy przed przystąpieniem do wykonania obliczeń uzasadniono kryteria doboru konkretnej metody analitycznej?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy wyniki porównania pośredniego zostały poddane wszechstronnej interpretacji wraz z opisem ograniczeń oraz analizą wrażliwości, przedstawiającą wyniki uwzględnienia i nieuwzględnienia badań najbardziej odbiegających metodycznie od pozostałych włączonych do porównania pośredniego?</i>	Nie dotyczy.

2.3. Ocena bezpieczeństwa	
<i>Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia i działania niepożądane?</i>	Tak, rozdz. 5, rozdz. 7, rozdz. 14.7.
<i>Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia/działania nieciężkie i ciężkie (ang. non-serious i serious)?</i>	Tak, rozdz. 5, rozdz. 7, rozdz. 14.7.
<i>Czy zakres oceny bezpieczeństwa dostosowano do problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej technologii medycznej i uzasadniono ten wybór?</i>	Tak, rozdz. 5, rozdz. 7, rozdz. 14.7..
<i>Czy ocenę bezpieczeństwa rozszerzono względem danych wcześniej włączonych do analizy skuteczności klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 7, rozdz. 14.7.
<i>Jeśli strategia wyszukania doniesień naukowych do oceny bezpieczeństwa oraz kryteria ich włączania i wykluczania są odmienne od zastosowanych w ocenie skuteczności klinicznej to czy przedstawiono oddzielny protokół wyszukiwania w tym zakresie?</i>	Tak, rozdz. 7.
<i>Czy zidentyfikowano informacje dotyczące działań niepożądanych publikowane przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych (np. EMA, FDA, URPL, WHO Uppsala Monitoring Centre)?</i>	Tak, rozdz. 7.
<i>Czy przedstawiono dane z raportów o zdarzeniach i działaniach niepożądanych opracowywane przez firmy farmaceutyczne w postaci PSUR?</i>	Nie uzyskano dostępu do PSUR
<i>Czy przeprowadzona dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa obejmuje zarówno populację analizowaną, jaki i grupę pacjentów znajdującą się poza wskazaniem podstawowym w ocenie skuteczności?</i>	Tak, dotyczy również innych stadiów i/lub linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuc.
<i>Czy w przypadku zawężenia oceny bezpieczeństwa do analizy najważniejszych zdarzeń/działań niepożądanych (najczęstszych, ciężkich i poważnych zdarzeń niepożądanych) razem z bardziej ogólnym omówieniem pozostałych uzasadniono przyjęty zakres analizy?</i>	Nie dotyczy.
2.4. Przedstawienie wyników	
<i>Czy wyniki badań klinicznych zaprezentowano za pomocą parametrów określających różnice w skuteczności i profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej względem komparatorów?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy w przypadku braku możliwości oceny porównawczej efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej, wyniki badań włączonych do analizy zestawiono tabelarycznie?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy wyniki meta-analiz zaprezentowano za pomocą odpowiednich wartości liczbowych oraz za pomocą wykresu typu drzewkowego (ang. forest plot)?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy zapewniono dostęp do danych cząstkowych użytych do obliczenia skumulowanego wyniku przeprowadzonej meta-analizy?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy dla każdej meta-analizy przedstawiono wynik istotności statystycznej oraz wyniki testu heterogeniczności i rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy dla każdej meta-analizy przedstawiono wyniki testu heterogeniczności i zgodnie z metodami Cochrane Handbook oraz rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy opracowaną meta-analizę opisano zgodnie z wytycznymi PRISMA?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy wyniki analizy efektywności eksperymentalnej i praktycznej zostały przedstawione oddzielnie?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy wyniki dla poszczególnych punktów końcowych, kluczowych dla wnioskowania odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa, zaprezentowano w postaci tabeli zestawienia danych liczbowych świadczących o wielkości efektu ocenianej interwencji i wiarygodności danych (ang. summary of findings table)?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy odnośnie wyników dla punktów końcowych dokładnie opisano sposoby postępowania z danymi utraconymi?</i>	Tak, rozdział 5.
2.5. Ograniczenia	
<i>Czy oddzielnie przedstawiono ograniczenia analizy i ograniczenia dostępnych danych?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy wskazano, które z wymienionych ograniczeń są istotne dla całościowej oceny technologii i na czym mogą zaważyć w ramach tej oceny?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy w części dotyczącej ograniczeń analizy przedstawiono ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy w części dostępnych danych wymieniono ograniczenia wynikające z niepełnych lub niejednoznacznych danych z włączonych badań w kontekście danego problemu</i>	Tak, rozdz. 10.

<i>zdrowotnego, w tym m.in. ograniczenia wynikające z metodyki/typu włączonych badań klinicznych (superiority, non-inferiority lub equivalence), ryzyka wystąpienia błędu systematycznego, rozbieżności wyników włączonych badań, braku oceny istotnych klinicznie punktów końcowych we włączonych badaniach, istotną utratę pacjentów z badań, brak informacji o weryfikacji skal wykorzystywanych do oceny punktów końcowych?</i>	
2.6. Dyskusja	
<i>Czy przedstawiono dyskusję dotyczącą dostępnych danych, zastosowanych metod i uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Czy omówiono wyniki w kontekście przeprowadzonych analiz wrażliwości?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy w dyskusji przedstawiono rezultaty innych analiz, dotyczących tego samego problemu i na ich tle omówiono uzyskane wyniki, z podaniem uzasadnienia występujących różnic?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Czy w dyskusji omówiono siłę dowodów, szczególnie dla istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Jeżeli w przeglądzie systematycznym uwzględniono jedynie badania eksperymentalne, to czy ich omówienie uzupełniono krytyczną oceną bezpieczeństwa w świetle innych dostępnych dowodów naukowych?</i>	Tak, rozdz. 9.
2.7. Wnioski końcowe	
<i>Czy podstawowe wnioski wypływające z analizy efektywności klinicznej ujęto syntetycznie?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy przedstawienie wniosków zostało omówione na podstawie zestawienia wyników analizy?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy we wnioskach końcowych porównano efektywność eksperymentalną z efektywnością praktyczną?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy wnioski są wyraźnie oddzielone od wyników z ich ewentualną interpretacją?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy wnioski w analizie klinicznej odnoszą się m.in. do istotności klinicznej, różnic w sile interwencji, a nie ograniczają się tylko do znamienności statystycznej uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 11.