



Rekomendacja nr 37/2019

z dnia 14 maja 2019 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Tagrisso (ozymertynib) w ramach programu lekowego „B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Tagrisso (ozymertynib) w ramach programu lekowego "B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)" **pod warunkiem** zapewnienia efektywności kosztowej wnioskowanej technologii medycznej.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych ozymertynibu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca.

W ramach analizy klinicznej przedstawiono randomizowane badanie kliniczne porównujące ozymertynib z refundowanymi komparatorami (EGFR-TKI). Wyniki wskazują na wyższą skuteczność wnioskowanej terapii m.in. w zakresie dłuższego czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, mniejszego ryzyka wystąpienia progresji choroby lub zgonu, mniejszego ryzyka zgonu. Podstawowym ograniczeniem badania jest niedojrzałość danych dot. przeżycia całkowitego i tym samym brak danych długookresowych. Dodatkowo w badaniu w ramieniu komparatorów uwzględniono gefitynib i erlotynib, brak jest zaś afatynibu, który obecnie także refundowany jest w Polsce w ocenianym wskazaniu. Dodatkowo wyniki dla komparatora przedstawiono zbiorczo dla obu substancji.

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wnioskodawcy wskazuje, że wnioskowana jest



Wyniki analizy wpływu na budżet (inkrementalny koszt całkowity refundacji ozymertynibu w I i II linii leczenia)



Należy podkreślić, że dane dot. wielkości populacji uwzględnione w modelu mogą być niedoszacowane, zaś koszty dot. komparatorów () nie uwzględniają potencjalnych RSS. Obliczenia własne Agencji w tym zakresie (uwzględniające również rzeczywiste dane komparatorów) wskazują, że

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Tagrisso (ozymertynib), tabletki powlekane, 40 mg, 30 kaps., kod EAN: 5000456012058, cena zbytu netto: PLN
- Tagrisso (ozymertynib), tabletki powlekane, 80 mg, 30 kaps., kod EAN: 5000456012065; cena zbytu netto: PLN

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie dla pacjenta, lek dostępny w ramach programu lekowego „B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”, w ramach istniejącej grupy limitowej „1169.0, Ozymertynib”.

Problem zdrowotny

Niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. *non-small cell lung cancer*, NDRP) to termin obejmujący grupę nowotworów złośliwych płuca, rozpoznawany w ok. 80% przypadków pierwotnych raków płuc (pozostałe to raki drobnokomórkowe oraz znacznie rzadsze inne nabłonkowe i nienabłonkowe nowotwory płuc).

Podział NDRP powstał ze względu na odmienne cechy kliniczne i histologiczne drobnokomórkowego raka płuca (DRP), który nie wykazuje podobieństwa do pozostałych typów histologicznych raka płuca. Cechy te to między innymi:

- wysoka częstość proliferacji;
- krótki czas podwojenia masy guza;
- wysoka skłonność do tworzenia wczesnego rozsiewu krwiopochodnego;
- chemiowrażliwość oraz promieniowrażliwość.

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

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. W Polsce stanowi przyczynę 31% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 15,9% u kobiet. Standaryzowane współczynniki umieralności z powodu raka płuca w Polsce w 2014 roku wynosiły u mężczyzn 49,76/100 000, u kobiet 17,99 na 100 000.

Ogółem 5 lat przeżywa około 10% chorych, u których rozpoznano niedrobnokomórkowego raka płuca (operowanych i nieoperowanych łącznie). Odsetek 5-letnich przeżyć po resekcji raka niedrobnokomórkowego wynosi około 40% (do operacji kwalifikuje się tylko 15–20% chorych).

Alternatywna technologia medyczna

W odnalezionych wytycznych jako terapię alternatywną do wnioskowanej wskazuje się leki z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu EGFR-TKI (gefitynib, erlotynib lub afatynib).

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27.02.2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 19), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu niedrobnokomórkowy rak płuca C34 są:

- ozymertynib w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia drugiej linii (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia afatynibem, erlotynibem lub gefitynibem stosowanego z powodu zaawansowanego nowotworu) z mutacją T790M w genie EGFR.
- erlotynib i gefitynib w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia pierwszej (chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu) lub drugiej linii (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu) z mutacją w genie EGFR.
- afatynib i nintedanib w ramach programu lekowego B.63. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu i nintedanibu (ICD 10 C34)” u chorych z miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami NDRP nieleczonych wcześniej lekami z grupy EGFR-TKI, z aktywującą mutacją (mutacjami) EGFR oraz u chorych z miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami NDRP o histologii płaskonabłonkowej z progresją podczas lub po zakończeniu chemioterapii opartej na związkach platyny.
- w ramach katalogu chemioterapii (załącznik C do obwieszczenia): karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, irinotekan, lanreotidum, metotreksat, mitomycyna, oktreotyd, paklitaksel, topotekan (doustnie, wstrzyknięcie), winkrystyna, winorelbina, pemetreksed.

Wnioskodawca jako terapię alternatywną dla wnioskowanej wskazał gefitynib, erlotynib i afatynib. Wybór ten należy uznać za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Ozymertynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej (ang. *tyrosine Kinase Inhibitor*, TKI). Lek ten jest nieodwracalnym inhibitorem receptorów dla naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *Epidermal Growth Factor Receptors*, EGFRs) z obecną mutacją w genie kodującym te receptory prowadzącą do zwiększenia wrażliwości (EGFRm) i mutacją T790M warunkującą oporność na TKI.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Tagrisso jest zarejestrowany do stosowania:

- w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), z mutacjami aktywującymi w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. skrót EGFR) lub
- w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP z obecną mutacją T790M w genie kodującym EGFR.

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktów leczniczych Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu niedrobnokomórkowego raka płuca, z mutacją w genie EGFR do leczenia pierwszej linii. Wskazanie zarejestrowane jest tożsame ze wskazaniem refundacyjnym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Do przeglądu systematycznego włączono badanie randomizowane FLAURA, w którym bezpośrednio porównywano stosowanie ozymertynibu względem standardowych inhibitorów kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu EGFR-TKI, pierwszej generacji - gefitynibu lub erlotynibu w populacji dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacjami aktywującymi w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. epidermal growth factor receptor; EGFR). Mediana okresu obserwacji wynosiła w grupie badanej 16,2 miesiąca vs w grupie kontrolnej 11,5 miesiąca. Liczba włączonych pacjentów wynosiła w grupie badanej 279 i gr. kontrolnej 277 chorych. Analizę wyników skuteczności w badaniu FLAURA przeprowadzono w populacji FAS (ang. *full-analysis set*, N=556) definiowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do obu grup, zaś analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji obejmującej wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę losowo przydzielonego leku SAS (ang. *safety analysis set*, N=556).

Zgodnie z oceną wg Cochrane Colaboration badanie w większości domen charakteryzowało się niskim ryzykiem wystąpienia błędu systematycznego (w domenie wybiórcze raportowanie wyników ryzyko oceniono jako niejasne).

Dodatkowo do analizy klinicznej wnioskodawca włączył 1 badanie eksperymentalne I fazy AURA, 4 badania w postaci abstraktu, 2 opisy przypadków oraz 5 opracowań wtórnych. Niemniej jednak w niniejszej rekomendacji ograniczono się do przedstawienia wyników z badania FLAURA, gdyż wnioski z dodatkowych źródeł są zbieżne z wnioskami płynącymi z badania klinicznego (tj. potwierdzają skuteczność i działanie leku).

W celu oceny poszczególnych punktów końcowych posłużono się parametrami:

- HR - iloraz hazardów (ang. *hazard ratio*)
- RR-ryzyko względne (ang. *relative risk, risk ratio*)
- RB – korzyść względna (ang. *relative benefit*)
- OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*)
- NNH - liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to harm*)

Skuteczność kliniczna

W badaniu odnotowano różnice istotne statystycznie na korzyść ozymertynybu względem standardowych EGFR-TKI, w zakresie:

- Dłuższego czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS)
 - w populacji FAS: różnica median 8,7 miesiąca; mediana OZM: 18,9 [95% CI: 15,2; 21,4] vs. mediana EGFR-TKI 10,2 [95% CI 9,6; 11,1], HR=0,46 [95% CI: 0,37; 0,57]
 - w subpopulacji pacjentów z przerzutami do OUN: różnica median 5,6 miesiąca; mediana OZM: 15,2 [95% CI: 12,1; 21,4] vs. mediana EGFR-TKI 9,6 [95% CI: 7,0; 12,4], HR=0,47 [95% CI: 0,30; 0,74];
 - Subpopulacja pacjentów bez przerzutami do OUN: różnica median 8,2 miesiąca; mediana OZM: 19,1 [95% CI: 15,2; 23,5] vs. mediana EGFR-TKI 10,9 [95% CI: 9,6; 12,3], HR=0,46 [95% CI: 0,36; 0,59];
- Mniejszego o 34% ryzyka wystąpienia progresji choroby lub zgonu w populacji FAS, HR=0,66 [95% CI: 0,57; 0,75]
- Mniejszego o 37% ryzyka zgonu w populacji FAS, HR=0,63 [95% CI: 0,45; 0,88]
- Większego odsetka pacjentów pozostających przy życiu (przeżycie całkowite, ang overall survival OS)w kolejnych miesiącach:
 - Pacjenci żyjący w 6. miesiącu badania: OZM 98% [95% CI: 96; 99] vs. EGFR-TKI 93% [95% CI: 90; 96], RB=1,05 [95% CI: 1,01; 1,10]
 - Pacjenci żyjący w 12. miesiącu badania: OZM 89% [95% CI: 85; 92]vs. EGFR-TKI 82% [95% CI: 77; 86], RB=1,08 [95% CI: 1,01; 1,16]
 - Pacjenci żyjący w 18. miesiącu badania: OZM 83% [95% CI: 78; 87]vs. EGFR-TKI 71% [95% CI: 65; 76], RB=1,17 [95% CI: 1,07; 1,29]
- Mniejszego o 31% ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, RR=0,69 [95% CI: 0,52; 0,93]
- Wyższej o 60% szansy odpowiedzi na leczenie w subpopulacji pacjentów bez przerzutów do OUN, OR=1,6 [95% CI: 1,0; 2,5]
- Wydłużeniem czasu trwania odpowiedzi na leczenie o 8,7 miesiąca: mediana OZM 17,2 [95% CI: 13,8; 22,0], (0–23,8) vs. mediana EGFR-TKI 8,5 [95% CI: 7,3; 9,8], (0–24,9) , HR=0,52 [95% CI: 0,43; 0,63]
- Większym o 74% prawdopodobieństwem trwania odpowiedzi na leczenie w 12. miesiącu od rozpoczęcia badania oraz większym o 157% prawdopodobieństwem trwania odpowiedzi na leczenie w 18. miesiącu od rozpoczęcia badania; RB=1,74 [95% CI: 1,46; 2,09]/ 2,57 [95% CI: 1,97; 3,37]
- 2,78 razy większą szansą uzyskania kontroli choroby, OR=2,78 [95% CI: 1,25; 6,78]

Brak różnic istotnych statystycznie odnotowano dla punktów końcowych:

- Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie w 24 miesiącu badania
- Wystąpienie odpowiedzi na leczenie w 6, 12 i 18 miesiącu badania
- Wskaźnik odpowiedzi na leczenie w populacji FAS i subpopulacji z przerzutami do OUN

Jakość życia pacjentów włączonych do badania FLAURA oceniano za pomocą kwestionariuszy *Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13 (QLQ-LC13)* będącego modyfikacją kwestionariusza EORTC QLQ-C30 specyficzną dla raka płuca (ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – C30*). Zakres punktacji wynosił od 0 do 100, a im większa ilość punktów

tym większe obciążenie chorobą. Różnica wynosząca ≥ 10 punktów była określana jako klinicznie istotna. Różnice średnich zmian pomiędzy grupami nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

Bezpieczeństwo

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych (występujących z jakichkolwiek przyczyn) należały wysypka lub zmiany trądzikowe, biegunka oraz suchość skóry. W wyniku porównania bezpieczeństwa stosowania ozymertynibu względem standardowych EGFR-TKI odnotowano istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia:

- o 42% zapalenia jamy ustnej duszności, RR=1,42 [95% CI: 1,06; 1,91], NNH=11 [95% CI: 6; 76]
- o 74% bólu głowy RR= 1,74 [95% CI: 1,04; 2,92], NNH=18 [95% CI: 9; 272]
- o 153% gorączki RR=2,53 [95% CI: 1,30; 4,93], NNH=16 [95% CI: 9; 52]
- o 153% wydłużenia odstępu QT w badaniu elektrokardiograficznym RR=2,53 [95% CI: 1,30; 4,93], NNH=16 [95% CI: 9; 52]

Zaobserwowano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia:

- o 26% wysypki 0,74 [95% CI: 0,66; 0,83], NNT=5 [95% CI: 4; 8]
- o 62% wzrostu aktywności aminotransferazy asparaginianowej, RR=0,38 [95% CI: 0,25; 0,57], NNT=7 [95% CI: 5; 11]
- o 43% wyłuszczenia RR= 0,57 [95% CI: 0,34; 0,95], NNT=19 [95% CI: 10; 196]
- o 76% wzrostu aktywności aminotransferazy alaninowej RR=0,24 [95% CI: 0,15; 0,38], NNT=5 [95% CI: 4; 7]

Brak istotnych statystycznie różnic odnotowano między grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia: jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, a także biegunki, suchości skóry, zanokcicy, obniżenia apetytu, świądu skóry, kaszlu, zaparcia, nudności, zmęczenia, anemii, wymiotów, infekcji górnych dróg oddechowych o jakimkolwiek stopniu nasilenia w analizowanym okresie obserwacji.

Nie odnotowano również różnic istotnych statystycznie w zakresie ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych zakończonych zgonem.

ChPL Tagrisso

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej oraz zmiany w wynikach badań laboratoryjnych przedstawione jako zmiana stopnia nasilenia wg CTCA.

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- Analiza kliniczna opiera się na wynikach jednego badania randomizowanego, w ramach którego porównywano terapię ozymertynibem z preparatami EGFR-TKI. W ramieniu komparatora w badaniu uwzględniono gefitynib i erlotynib, brak zaś afatynibu, który obecnie także refundowany jest w Polsce w ocenianym wskazaniu. Dodatkowo wyniki z zakresu skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa terapii raportowane w grupie kontrolnej badania FLAURA przedstawiono łącznie dla obu preparatów EGFR-TKI, tj. gefitynibu i erlotynibu, stąd niemożliwe jest oszacowanie oddzielnie efektów klinicznych ozymertynibu względem erlotynibu czy gefitynibu.
- Dane z zakresu czasu przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) nie są ostateczne; dojrzałość danych w momencie zbierania danych do analizy (czerwiec 2017 r.) wynosiła 25%,

a żyjący pacjenci pozostają nadal pod obserwacją; różnica między grupami w zakresie parametru OS w tymczasowej analizie nie osiągnęła predefiniowanego w protokole badania poziomu istotności statystycznej. Tym samym wnioskowanie w zakresie OS jest ograniczone.

- Zgodnie z protokołem wszyscy pacjenci w badaniu FLAURA mieli być poddani terapii pierwszej linii; jednak 3 (0,5%) chorych [2 w grupie badanej oraz 1 w grupie kontrolnej] włączonych do badania w tym samym ośrodku klinicznym w USA otrzymywało wcześniej leczenie NDRP w stadium miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym.
- Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego, jednym z kryteriów kwalifikacyjnych jest sprawność 0-2 wg WHO. Z kolei do badania FLAURA włączano pacjentów ze sprawnością 0-1 według WHO, a więc lepszą niż w przypadku populacji docelowej dla niniejszego wniosku, tym samym nie jest pewne czy w realnej praktyce klinicznej przy włączaniu pacjentów w gorszym stanie zdrowia możliwe będzie uzyskanie wyników zbliżonych do raportowanych w badaniu FLAURA.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 139 953 zł (3 x 46 651 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

Ocena efektywności kosztowej refundacji leku Tagrisso została przeprowadzona z wykorzystaniem: analizy kosztów-użyteczności (CUA). Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) (perspektywa wspólna jest tożsama). Przyjęto 20-letni horyzont czasowy. W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne, w tym koszty leków, koszty ich podania, koszty monitorowania, koszt kolejnych linii leczenia oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ozymertynibu w miejsce wybranych komparatorów, tj. erlotynibu, gefitynibu oraz afatynibu jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany inkrementalny wskaźnik kosztu-użyteczności (ICUR) dla poszczególnych porównań wynosi:

- ozymertynib vs erlotynib [redacted],
- ozymertynib vs gefitynib [redacted],
- ozymertynib vs afatynib [redacted].

Wartości [redacted]

Analizę progową przeprowadzono [redacted]

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

- w porównaniu do erlotynibu: [redacted],
- w porównaniu do gefitynibu: [redacted],
- w porównaniu do afatynibu: [redacted].

Proponowana cena zbytu netto dla obu wnioskowanych prezentacji leku (80 mg i 40 mg) [redacted]

[redacted]. W związku z powyższym, oszacowane wartości progowe są [redacted]

Jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała, iż ozymertynib [redacted]

[redacted]. Natomiast w wariancie [redacted]

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości wnioskodawcy wykonano 10 000 iteracji. Na podstawie wyników analizy probabilistycznej można stwierdzić, że

Ograniczenia

Na niepewność oszacowań analizy ekonomicznej mają wpływ aspekty wymienione poniżej:

- Brak danych długookresowych odnośnie przeżycia całkowitego. Dane dla OS są niedojrzałe, odnotowano 21% zdarzeń w grupie OZM oraz 30% w ramieniu komparatora dla okresu obserwacji wynoszącego 18 miesięcy. Brak danych długookresowych i wynikająca z tego faktu konieczność ekstrapolacji danych na długi horyzont czasowy, ze stosunkowo krótkiego okresu obserwacji stanowi ograniczenie wiarygodności wnioskowania z niniejszej analizy. Szczególnie dla danych OS, których dojrzałość wynosiła 25%.

Obliczenia własne Agencji

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.);

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W rozpatrywanym przypadku zachodzą nie okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej (zbliżona do perspektywy NFZ) w 2 letnim horyzoncie czasowym. W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków, koszty podania leków, koszty monitorowania i diagnostyki leczenia (tygodniowy), koszt progresji, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Liczebność populacji stosującej lek Tagrisso w wariantcie podstawowym scenariusza nowego analizy wynosi: [redacted] chorych w I roku i [redacted] chorych w II roku.

Analiza wnioskodawcy wykazała, że z perspektywy płatnika publicznego całkowite koszty inkrementalne związane z objęciem refundacją wnioskowanych produktów leczniczych Tagrisso w ramach proponowanego programu lekowego wyniosą [redacted] mln zł w pierwszym roku refundacji oraz [redacted] mln zł w drugim roku, a z uwzględnieniem RSS odpowiednio: [redacted] mln zł oraz [redacted] mln zł.

Koszty refundacji samego ozymertynibu stosowanego w pierwszej linii w analogicznych latach w wariantcie [redacted] będą wynosić [redacted] mln zł w pierwszym roku oraz [redacted] mln zł w drugim roku, a w wariantcie [redacted] mln zł oraz [redacted] mln zł.

Analiza wrażliwości wskazuje, że największy wpływ na wyniki analizy, zarówno w przypadku [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

- [redacted]

Zakładając wariant maksymalny dotyczący [redacted]

[redacted]

Ograniczenia

Na niepewność oszacowań w analizie wpływu na budżet ma wpływ:

- W modelu założenie dotyczące liczebności populacji pacjentów kwalifikujących się do stosowania EGFR-TKI w I linii zostało przyjęte na podstawie informacji z bazy SMTP NFZ dotyczącej liczby pacjentów rozpoczynających leczenie EGFR-TKI w programach lekowych w latach 2012 – 2016. Dodatkowo wnioskodawca założył, że prognozowanie zostanie przeprowadzone za pomocą wielomianu I rzędu. Należy podkreślić, że dane pochodzące z bazy SMTP NFZ są obarczone niepewnością ze względu na ich niekompletność, co zostało podkreślone w piśmie NFZ. Porównując dane otrzymane z NFZ w roku 2017 z danymi otrzymanymi w roku 2018 widoczna jest korekta (wzrost) liczby pacjentów leczonych w ramach programu. Do 2015 roku obserwujemy niewielkie zwiększenie liczby pacjentów nieprzekraczające [REDACTED], natomiast w 2016 roku obserwujemy wzrost o co najmniej [REDACTED]

Porównując dopasowanie ekstrapolowanych przez wnioskodawcę danych w latach 2017-2018 do rzeczywistych danych z SMPT, estymacja przy pomocy wielomianu II rzędu lepiej odzwierciedla dane z SMPT.

- [REDACTED]

Obliczenia własne Agencji

Biorąc pod uwagę korektę oraz niedoszacowanie danych SMPT w obliczeniach dodatkowych przy ekstrapolacji liczby pacjentów rozpoczynających leczenie EGFR-TKI wykorzystano wielomian II rzędu, [REDACTED]

Dodatkowe obliczenia AOTMiT wykazały, że z perspektywy płatnika publicznego całkowity koszt inkrementalny związany z objęciem refundacją wnioskowanych produktów leczniczych Tagrisso w ramach proponowanego programu lekowego wyniosą z uwzględnieniem RSS w pierwszym i drugim roku wyniosą odpowiednio [REDACTED] mln zł oraz [REDACTED] mln zł. Koszty refundacji samego ozymertynibu w I linii w analogicznych latach w wariantcie [REDACTED] wyniesie [REDACTED] mln zł oraz [REDACTED] mln zł.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[REDACTED]

Uwagi do programu lekowego

- Zgodnie z zapisami aktualnie finansowanych programów lekowych dotyczących leczenia pacjentów z NDRP z mutacją EGFR, do leczenia erlotynibem, gefitynibem i afatynibem kwalifikowani są pacjenci bez przerzutów w OUN lub bez cech progresji przerzutów w OUN po wcześniejszym leczeniu miejscowym. Jak wskazuje ekspert kliniczny „Drugim problemem przy stosowaniu terapii starszymi IKT EGFR w Polsce jest brak możliwości powrotu do takiego leczenia w przypadku remisji zmian pierwotnych lub przerzutowych w innych narządach ale z obecnością jednoczesnej progresji w centralnym układzie nerwowym (CUN), która jest

prawidłowo leczona radioterapią. Program lekowy z ozymertynibem taką możliwość dopuszcza. Dlatego w sposób nieuzasadniony będzie promował ozymertynib w stosunku do pozostałych IKT EGFR. IKT EGFR mają ograniczoną skuteczność leczenia przerzutów do CUN i terapia skojarzona IKT i radioterapią jest uzasadniona. Dlatego należy zastanowić się nad ujednoczeniem programów lekowych.”

- Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego, jednym z kryteriów kwalifikacyjnych jest sprawność 0-2 wg WHO. Z kolei do badania FLAURA włączano pacjentów ze sprawnością 0-1 według WHO, a więc lepszą niż w przypadku populacji docelowej dla niniejszego wniosku.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) rozpatrywano następujące założenia:

[REDAKTED]

[REDAKTED]

Według obliczeń wprowadzenie przedstawionych rozwiązań powoduje uwolnienie środków finansowych, które kompensują wydatki NFZ oszacowane w BIA wnioskodawcy. Łączny wzrost kosztów w 2-letnim horyzoncie czasowym BIA oszacowano na [REDAKTED] mln zł ([REDAKTED]), natomiast uwolnione w tym horyzoncie zasoby, w związku z wprowadzeniem zaproponowanych w AR rozwiązań, oszacowano na [REDAKTED] mln zł. W związku z tym oszacowane oszczędności pozwolą na pokrycie dodatkowych wydatków związanych z finansowaniem ozymertynibu.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej

W ramach wyszukiwania odnaleziono następujące wytyczne kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2014
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2018
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2018
- American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2017
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2018

Wytyczne NCCN 2018 i ESMO 2018 odnoszą się do możliwości zastosowania ozymertynibu w leczeniu I linii pacjentów z NDRP z mutacją aktywującą w genie EGFR, natomiast pozostałe wytyczne (NICE 2018,

PTOK 2014, ASCO 2017) nie odnoszą się do możliwości zastosowania ocenianej technologii w leczeniu I linii pacjentów z NDRP z mutacją aktywującą w genie EGFR. Wytyczne NICE 2018, ASCO 2017, NCCN 2018 odnoszą się do możliwości zastosowania ozymertynibu jedynie w leczeniu II linii pacjentów.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono: 3 rekomendacje:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2019,
- Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH) 2019
- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) 2018

CADTH wstępnie rekomenduje finansowanie ozymertynibu (Tagrisso®) w leczeniu I linii pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutującym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacją EGFR (delecją eksonu 19 [ex19del] lub L858R) pod warunkiem:

- poprawienia efektywności kosztowej do odpowiedniego poziomu;
- wykonalności zmian w ramach analizy wpływu na budżet (BIA).

Ocena NICE jest w trakcie przygotowywania, natomiast AWMSG wskazuje, że produkt spełnia kryteria wykluczenia AWMSG ze względu na ocenę NICE we wskazaniu obejmującym leczenie dorosłych pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym NDRP, z mutacjami aktywującymi EGFR.

Dodatkowo odnaleziono pozytywną rekomendację refundacyjną Der Gemeinsamer Bundesausschuss (G-Ba) z stycznia 2019 roku dotyczącą zastosowania ozymertynibu w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP, z obecnością aktywującej mutacji genu EGFR. Rekomendacja dotyczy dwóch subpopulacji. Pierwsza pozytywna stwierdza dodatkową korzyść w stosunku do erlotynibu i gefitynibu w populacji pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP, z obecnością aktywującej mutacji genu EGFR (L858R lub del 19). Druga negatywna (brak udowodnionej dodatkowej korzyści) w populacji pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP, z obecnością aktywującej mutacji genu EGFR (inne aktywujące mutacje EGFR niż L858R lub del 19 z wyjątkiem de novo T790M).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Tagrisso jest finansowany w

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 01.03.2019 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.4065.2018.PB, PLR.4600.4064.2018.PB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny agrisso (ozymertynib), tabletki powlekane, 40 mg, 30 kaps., kod EAN: 5000456012058, Tagrisso (ozymertynib), tabletki powlekane, 80 mg, 30 kaps., kod EAN: 5000456012065, w ramach programu lekowego "B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)" na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784.), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 39/2019 z dnia 13 maja 2019 roku w sprawie oceny leku Tagrisso (ozymertynib) w ramach programu lekowego: „B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 39/2019 z dnia 13 maja 2019 roku w sprawie oceny leku Tagrisso (ozymertynib) w ramach programu lekowego: „B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”
2. Raport nr OT.4331.7.2019 „Wniosek o objęcie refundacją leku Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: w ramach programu lekowego »B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)«”. Data ukończenia: 30.04.2019.