



Opinia nr 81/2019

z dnia 8 października 2019 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD- 10: C34) – rozsiew do ośrodkowego układu nerwowego, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 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 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34) – rozsiew do ośrodkowego układu nerwowego, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34) – rozsiew do ośrodkowego układu nerwowego, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Omawiane wskazanie dotyczy pacjentów, u których niemożliwe jest podanie ozymertynibu w ramach funkcjonującego programu lekowego, ze względu na występowanie przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują na możliwość zastosowania wnioskowanej technologii medycznej w ocenianym wskazaniu.

Wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej wskazują na możliwe korzyści zdrowotne u pacjentów z rakiem płuca, u których występują przerzuty do OUN. W badaniu AURA 3 mediana PFS w grupie pacjentów z przerzutami do OUN leczonych ozymertynibem wyniosła 11,7 miesiąca i była dłuższa o 6,1 mies. od mediany PFS w ramieniu chemioterapii (ocena niezależnej komisji). Zbiorcze wyniki badań AURAext+AURA 2 wskazują natomiast, że mediana OS w subpopulacji chorych z przerzutami do OUN wynosiła 20,3 miesiąca.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca



(ICD-10: C34) – rozsiew do ośrodkowego układu nerwowego w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz.1373).

Ponadto w zleceniu MZ zawarto informacje precyzujące oceniane wskazanie tj.: obecność mutacji T790M, wcześniejsze leczenie obejmujące: cisplatyna + winorelbina, docetaksel, afatynib (we własnym zakresie), brak możliwości zastosowania ozymertynibu w ramach programu lekowego, ze względu na przerzuty do OUN

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

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. 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).

Alternatywne technologie medyczne

Wytyczne kliniczne (NCCN 2018, ESMO 2018/2019, IASLC 2016), jako terapie, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, tj. u pacjentów z NDRP, z mutacją T790M i przerzutami do OUN wymieniają radioterapię, radiochirurgię stereotaktyczną, resekcję chirurgiczną oraz ozymertynib. Także w opinii ekspertów ankietowanych przez Agencję w rozważanej sytuacji klinicznej można zastosować radioterapię całego mózgowia lub radioterapię stereotaktyczną. Technologie te są finansowane ze środków publicznych.

W związku z powyższym jako technologię alternatywną wobec ocenianej przyjęto brak aktywnego leczenia (przy równoczesnym stosowaniu najlepszej terapii wspomagającej, BSC).

Opis wnioskowanej technologii medycznej

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.

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Do analizy klinicznej włączono:

- 1 randomizowane badanie AURA 3 (Mok 2016, Wu 2018) - otwarte badaniem klinicznym III fazy, porównujące skuteczność ozymertynibu (OZM) z chemioterapią dwulekową zawierającą pochodną platyny (P-CTH). Do badania kwalifikowano m.in. chorych z bezobjawowymi, stabilnymi przerzutami do mózgu niewymagających leczenia steroidami przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania. W ramieniu OZM odsetek chorych z przerzutami do OUN na początku badania wynosił 33%, zaś w ramieniu kontrolnym – 36%. W badaniu wzięło udział 419 pacjentów. Badanie jest badaniem trwającym: przewidywane zakończenie w 2021 r. Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w badaniu oceniono na niskie.
- zbiorczą analizę dwóch badań jednoramiennych AURAext i AURA 2 (publikacja Ahn 2018 i Goss 2017). W badaniach dozwolony był udział pacjentów z bezobjawowymi, stabilnymi przerzutami do OUN, które nie wymagały podawania kortykosteroidów przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania. Liczba analizowanych pacjentów łącznie z obu badań wynosiła 411, w tym udział badanych z rakiem gruczołowym płuca wynosił 96%. Badania oceniono na: AURA 2: 7/8 pkt., AURAext: 5/8 pkt w skali NICE.
- 4 badania obserwacyjne:
 - Cao 2019 – prospektywne badanie obserwacyjne, do którego kwalifikowano dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym (stadium IIIB) lub przerzutowym (stadium IV) NDRP z potwierdzoną mutacją T790M, niepodlegających leczeniu chirurgicznemu lub radioterapii, z progresją choroby po EGFR TKI ± dodatkowe linie leczenia. Do badania włączono 74 pacjentów. Badanie oceniono na 6/8 punktów w skali NICE.
 - Nanjo 2018 – prospektywne badanie pilotażowe, oceniające skuteczności i bezpieczeństwo osimertynibu (80 mg) w terapii opornych na leczenie przerzutach do opon mózgowo-rdzeniowych (ang. *leptomeningeal metastases*, LM) u pacjentów z NDRP z mutacją T790M po niepowodzeniu standardowych EGFR-TKI. Do badania włączono 13 pacjentów (5 z potwierdzonymi i 8 z przypuszczalnymi zmianami w LM). Badanie oceniono na 4/8 punktów w skali NICE.
 - Nakashima 2019 - badanie retrospektywne, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa ozymertynibu. Ostatecznie analizą objęto 30 pacjentów z rakiem

gruczolowym, w tym 19/30 (63%) z przerzutami do OUN. Badanie oceniono na 6/8 pkt. w skali NICE.

- o Auliac 2019 - badanie retrospektywne mające na celu zbadanie skuteczności praktycznej ozymertynibu. Populację badaną stanowili chorzy, uczestniczący w programie wczesnego dostępu do leczenia (ang. early access program) w okresie 07.04.2015 – 28.07.2016 z zaawansowanym NDRP z mutacją T790M EGFR. Do analizy włączono 205 chorych, w tym rak gruczolowy stanowił 97,5%. Badanie oceniono na 5/8 pkt. w skali NICE.

W ramach powyższych badań skuteczność oceniano na podstawie następujących punktów końcowych:

- PFS – ang. *Progression free survival*, przeżycie wolne od progresji;
- ORR – ang. *Objective response ratio*, odsetek obiektywnych odpowiedzi;
- OS – ang. *Overall survival*, przeżycie całkowite.

Celem wskazania siły interwencji posłużono się następującymi parametrami:

- HR – ang. *Hazard ratio* – hazard względny;
- OR – ang. *odds ratio* – iloraz szans

Skuteczność

Badanie AURA 3

W badaniu AURA 3 w ocenie zaślepionej, niezależnej centralnej komisji mediana PFS wyniosła 11,7 miesiąca w ramieniu OZM, a w ramieniu P-CTH 5,6 miesiąca (HR=0,32; 95%CI: 0,15; 0,69; p=0,004). Natomiast odsetek badanych z przerzutami do OUN, którzy uzyskali ORR w ocenie zaślepionej, niezależnej centralnej komisji wyniósł 70% w grupie OZM i 31% w ramieniu kontrolnym (OR=5,1; 95%CI:1,4; 21; p=0,015).

Badania AURAext+AURA 2

Mediana OS w subpopulacji chorych z przerzutami do OUN badań AURAext i AURA 2 wynosiła 20,3 miesiąca (95%CI: 17,5; 23,6). Mediana PFS w podgrupie chorych z przerzutami do OUN badań AURAext i AURA 2 wyniosła 8,2 miesiąca (95%CI: 6,9; 9,7). Odsetek pacjentów z przerzutami w OUN, którzy uzyskali obiektywną odpowiedź na leczenie w badaniach AURAext i AURA 2 wyniósł 60% (95%CI: 51; 67).

Badania obserwacyjne

W badaniu Cao 2019 mediana OS w grupie chorych z przerzutami do OUN wyniosła 8,0 miesięcy (95%CI: 4,2; 11,8). W badaniu Nanjo 2018 mediana PFS wśród chorych z przerzutami do OUN wyniosła 7,2 miesiąca (95%CI: 4,0; NE), a 8/13 pacjentów uzyskało częściową odpowiedź na leczenie.

Z kolei w dwóch badaniach retrospektywnych mediana PFS wahała się od 7,3 miesiąca (Nakashima 2019) do 9,7 miesiąca (Auliac 2019). Zgodnie z publikacją Auliac 2019 mediana OS w asubpopulacji z przerzutami do OUN wyniosła 18,0 miesięcy.

Bezpieczeństwo

AURA 3 (Wu 2018)

Profil bezpieczeństwa w subpopulacji z przerzutami do OUN w ramieniu OZM był zbliżony do profilu bezpieczeństwa w populacji ogólnej badania AURA 3. W grupie chorych z przerzutami w OUN, 97% badanych w ramieniu OZM i 95% w ramieniu P-CTH zgłosiło ≥ 1 zdarzenia niepożądanego (ang. adverse events, AE). Zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem odnotowano u 80% i 78%

odpowiednio w ramieniu OZM i P-CTH, w tym 4% i 32% stanowiły AE ≥ 3 stopnia. U żadnego z chorych nie nastąpił zgon w wyniku AE.

AURAext + AURA 2 (Goss 2017)

W subpopulacji chorych z ≥ 1 mierzalną zmianą w OUN ocenioną przez niezależną komisję BICR profil bezpieczeństwa OZM był zgodny z profilem bezpieczeństwa wykazanym w populacji ogólnej analizowanych badań. W analizowanej grupie pacjentów (n=50) odnotowano ≥ 1 zdarzenie niepożądane, z czego 86% stanowiły AE potencjalnie związane z leczeniem (w tym 12% ≥ 3 stopnia). U 1 chorego nastąpił zgon będący następstwem AE potencjalnie związanego z leczeniem (śródmieższowa choroba płuc 3 stopnia).

Badanie obserwacyjne

We włączonych do analizy badaniach obserwacyjnych (Cao 2019 i Nakashima 2019) nie podano wyników odnośnie bezpieczeństwa OZM w podgrupie z przerzutami do OUN.

Natomiast wyniki dla populacji ogólnej wskazują:

- Cao 2019: AE związane z leczeniem: nudności (25,8%), zmniejszenie apetytu (20,2%), biegunka (16,2%). Do najczęstszych laboratoryjnych AE należały: wzrost ALT/AST (25,6%), trombocytopenia (17,5%), neutropenia (16,2%).
- Nakashima 2019: hematologicznych AE należały: anemia (n=6) leukocytopenia (n=6) i trombocytopenia (n=5) – wszystkie 1. lub 2. stopnia. Wśród niehematologicznych AE najczęściej raportowano suchość skóry (n=12) oraz wysypkę (n=11). Odnotowano trzy zdarzenie 3. stopnia: anoreksję, podwyższenie ALT/AST oraz nudności.

W badaniu Nanjo 2018 wskazano, że : U 10/13 chorych (77%) wystąpiła wysypka ≤ 2 stopnia i u 6/13 pacjentów (46%) zanokcica ≤ 2 stopnia. Nie odnotowano AE ≥ 3 stopnia, biegunki oraz zaburzeń wątroby. U 1 pacjenta stwierdzono chorobę śródmieższową płuc, która wystąpiła 2 miesiące po rozpoczęciu leczenia OZM – wyniki kliniczne i radiologiczne poprawiły się po wdrożeniu kortykosteroidów.

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.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie rejestracyjne dla Tagrisso jest szersze niż oceniane wskazanie. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji jako pozytywna, można zatem założyć, że pozytywna ocena dotyczy również wskazania ocenianego.

Ograniczenia analizy

Na niepewność wnioskowania w oparciu o przedstawione wyniki mają wpływ następujące kwestie:

- W badaniu AURA 3 różnica w liczebności subpopulacji z przerzutami do OUN ocenianej przez badacza (publikacja Mok 2016), a analizowanej przez niezależną komisję BICR (publikacja Wu 2018) wynika z faktu, że ocena badacza opierała się na danych z poziomu badania - obecność przerzutów w OUN stwierdzano na podstawie obecności zmiany przerzutowej w OUN na wejściu do badania, wywiadu lekarskiego, i (lub) wcześniejszego wykonania u pacjenta zabiegu chirurgicznego i (lub) uprzedniej radioterapii z powodu przerzutów do OUN. W związku z tym pacjenci z podgrupy ocenianej przez badacza mogli nie mieć aktywnej choroby OUN na początku badania, jeśli stan choroby w OUN nie był oparty na skanach mózgu. Z kolei analiza

odpowiedzi na leczenie BICR oparta była na ocenie skanów CT/MRI przez niezależnych neuroradiologów. Jednak większość chorych z grupy z przerzutami OUN ocenianej przez badacza i z grupy OUN BICR pokrywała się.

- W badaniu AURA 3 prawie wszyscy pacjenci (96%) otrzymali uprzednio tylko jedną linię leczenia, na którą składały się EGFR TKI I. lub II. generacji (erlotynib/gefitynib/afatynib). Natomiast oceniane wskazanie dotyczy wcześniejszego leczenia w ramach którego zastosowano trzy linie leczenia, w tym afatynib podany był w ostatniej linii;
- W odnalezionych badaniach afatynib była najrzadziej stosowanym spośród EGFR TKI I. i II. generacji w ramach wcześniejszych linii leczenia (Nakashima: 6%, Auliac: 3%, AURAex+AURA2: ~18%, AURA 3: 7% w ramieniu OZM populacji ogólnej).
- W części spośród odnalezionych badań, pewien odsetek pacjentów przed rozpoczęciem badania została poddana radioterapii mózgowia (AURA 3/Wu 2018: 37% w ramieniu OZM analizowanej subpopulacji; AURAext+AURA 2/Goss 2018: 74% w analizowanej subpopulacji, Nanjo: 23%). Wnioskowane wskazanie nie precyzuje, czy w poprzednich liniach leczenia zastosowano radioterapię.
- W badaniu Auliac w ramach pierwszej linii leczenia większość chorych stosowała EGFR TKI (61,5%), a chemioterapię 38,5%. Natomiast w ocenianym wskazaniu leczenie w pierwszej linii polegało na podaniu schematu cisplatyna+winorelbia, a w kolejnych docetaksel i następnie afatynib.

Ocena konkurencyjności cenowej

Koszt 3-miesięcznej terapii ozymertynibem pojedynczego pacjenta dla płatnika publicznego wynosi w zależności od uwzględnionego źródła danych kosztowych:

- 74 850,00 netto (84 879,90 brutto) przy uwzględnieniu ceny opakowania na podstawie obwieszczenia MZ,
- ██████████ PLN przy uwzględnieniu ceny opakowania zgodnie z informacjami ze zlecenia MZ.

Natomiast koszty rocznej terapii, zależnie od źródła danych kosztowych, wynoszą około 339, 5 tys zł brutto.

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

Z uwagi na złożony charakter ocenianego wskazania, nie udało się ustalić liczebności populacji docelowej. Również eksperci kliniczni wskazują na trudności w oszacowaniu potencjalnej liczby pacjentów w ocenianym wskazaniu, wskazując, może ono dotyczyć pojedynczych pacjentów.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 6 rekomendacje kliniczne dot. stosowania ozymertynibu w leczeniu raka płuca:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2017
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2019
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2018/2019
- American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2017
- The International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) 2016

- Cancer Care Ontario (CCO) 2016

Odnalezione wytyczne rekomendują stosowanie ozymertynybu w populacji pacjentów z NDRP z mutacją T790M w II linii leczenia.

Tylko część wytycznych odnosi się do stosowania ozymertynybu u pacjentów z przerzutami do OUN. W zależności od sytuacji klinicznej, postępowanie w przypadku przerzutów do OUN może obejmować: radioterapię, radiochirurgię stereotaktyczną oraz resekcję chirurgiczną. Inhibitory TKI (w tym ozymertynyb) zalecane są w przypadku bezobjawowych przerzutów do OUN (ESMO, IASLC). Ponadto ozymertynyb jest wskazywany przez NCCN w przypadku obecności mutacji T790M zarówno dla braku objawów progresji, jak i przy objawowych przerzutach do mózgu.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 09.09.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.4736.2019.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Tagrisso (ozymertynyb), tabletki à 80 mg we wskazaniu: rak gruczołowy płuc (ICD-10: C34) – rozsiew do ośrodkowego układu nerwowego w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz.1373.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości 318/2019 z dnia 7 października 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Tagrisso (ozymertynyb) we wskazaniu: rak gruczołowy płuc (ICD-10: C34) – rozsiew do ośrodkowego układu nerwowego oraz raportu nr OT.422.76.2019 „Tagrisso (ozymertynyb) we wskazaniu: rak gruczołowy płuc (ICD 10: C34) rozsiew do ośrodkowego układu nerwowego”. Data ukończenia: 02.10.2019.