



Opinia nr 34/2020

z dnia 8 kwietnia 2020 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku

Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniach: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34.8) z mutacją w genie EGFR (insercja GGT/CAC w eksonie 20) w stadium rozsiewu

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 2020 r., poz. 357, z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34.8) z mutacją w genie EGFR (insercja GGT/CAC w eksonie 20) w stadium rozsiewu 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) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej we wskazaniu rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34.8) z mutacją w genie EGFR (insercja GGT/CAC w eksonie 20) w stadium rozsiewu, pod warunkiem stosowania u chorych w stanie sprawności ogólnej WHO 0-2, bez współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym oraz czynnością układu krwiotwórczego, nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną charakterystyką produktu leczniczego Tagrisso. Jednocześnie Prezes Agencji zwraca uwagę na konieczność monitorowania i ewaluacji efektów leczenia w ocenianym wskazaniu. Mając na względzie dobro chorego oraz niepewność oszacowań wyników dostępnych badań w każdym przypadku należy sprawdzić efekt użycia leku i porównać z wynikami dostępnych badań.

Ponadto, zastosowanie ozymertynibu w ocenianym wskazaniu może skutkować próbami zastosowania leku w przypadkach innych mutacji, co wpływa na wielkość populacji, w której ozymertynib miałby być stosowany i która występuje poza programem lekowym.

Zgodnie z otrzymanym zleceniem oceniana technologia miałaby być zastosowana u pacjentów wcześniej nieleczonych z mutacją w genie EGFR (insercja GGT/CAC w eksonie 20), u których niemożliwe jest zastosowanie obecnie refundowanych opcji terapeutycznych. Mając na względzie stanowisko Rady, warunkiem koniecznym zastosowania powinno być występowanie wymienionych powyżej kryteriów: stan sprawności ogólnej WHO 0-2, bez współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym



oraz czynność układu krwiotwórczego, nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną charakterystyką produktu leczniczego Tagrisso.

W ramach analizy skuteczności klinicznej ozymertynib odnaleziono dwa retrospektywne badania, zawierające opisy przypadków pacjentów z mutacjami w eksonie 20. Wyniki badań wskazują na możliwe korzyści z zastosowania wnioskowanej technologii. Mediana przeżycia wolnego od progresji wynosiła w badaniu Fang 2019 6,2 miesiąca i w badaniu Veggel B 2019 3,6 miesiąca. Mediana przeżycia całkowitego oceniana w badaniu Veggel B 2019 wynosiła 8,7 miesiąca.

Należy mieć na uwadze, że odnalezione badania charakteryzują się ograniczeniami, związanymi z ich retrospektywnym charakterem, niewielką liczbą pacjentów oraz brakiem danych dla subpopulacji pacjentów wcześniej nieleczonych, co wpływa na niepewność uzyskanych wyników i możliwość ich przełożenia na rzeczywistą praktykę kliniczną. Niemniej jednak mając na uwadze brak dostępnych opcji terapeutycznych w ocenianym wskazaniu oraz możliwe korzyści zdrowotne z zastosowania ozymertynibu, Prezes Agencji uważa, że finansowanie wnioskowanego leku jest uzasadnione pod warunkiem zastosowania ww. dodatkowych kryteriów.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniach: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34.8) z mutacją w genie EGFR (insercja GGT/CAC w eksonie 20) w stadium rozsiewu 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, z późn. zm.).

Zgodnie z dodatkowymi informacjami ujętymi w zleceniu wskazanie dotyczy pacjentów nieleczonych wcześniej onkologicznie, zaś przedmiotowa mutacja warunkuje u pacjentów oporność nowotworu na leki z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej I i II generacji (tj. refundowane w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca” leki zawierające substancje czynne erlotynib, gefitynib oraz afatynib).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Pierwotny rak płuca jest nowotworem pochodzącym z komórek nabłonkowych. Około 95% wszystkich raków płuca stanowią 4 typy histologiczne: rak gruczołowy (najczęstszy typ u osób niepalących), rak płaskonabłonkowy, rak drobnokomórkowy oraz rak wielkokomórkowy.

Drobnokomórkowy rak płuca (DRP) różni się od pozostałych typów histologicznych wieloma cechami biologicznymi i klinicznymi (wysoki wskaźnik proliferacji, krótki czas podwojenia masy guza, wybitna skłonność do tworzenia wczesnego rozsiewu krwiopochodnego, chemiowrażliwość i promieniowrażliwość).

Wspomniane odrębności są podstawą stosowanego w praktyce podziału na:

- niedrobnokomórkowe raki płuca NDRP (ang. non-small-cell lung carcinoma, NSCLC) – ok. 80-85%
- drobnokomórkowego raka płuca DRP (ang. small-cell lung carcinoma; SCLC) – 15%.

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.

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

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z zapisami ustawy o świadczeniach, w przypadku rozpatrywania zlecenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) należy założyć, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.

Na podstawie analizy wytycznych klinicznych oraz informacji wskazane w zleceniach MZ (w tym przede wszystkim informacja o przeciwwskazaniach do zastosowania aktualnie refundowanych TKI EGFR), można stwierdzić, że brak jest alternatywnych opcji leczenia we wnioskowanym wskazaniu.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Ozymertynib (OZM), substancja czynna produktu leczniczego Tagrisso, jest inhibitorem kinazy tyrozynowej (TKI), nieodwracalnym inhibitorem receptorów dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) 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 wskazany 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).
- leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP z obecną mutacją T790M w genie kodującym EGFR.

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym i obejmuje pacjentów z mutacją w genie EGFR, insercja GGT/CAC w eksonie 20.

Należy również podkreślić, że produkt leczniczy Tagrisso jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD 10 C34)” i jest dostępny dla chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia drugiej linii (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia afatynibem, erlotynibem lub gefitynibem stosowanego z powodu zaawansowanego nowotworu) - ozymertynib (mutacja T790M w genie EGFR).

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

Do analizy klinicznej włączono dwa badania retrospektywne:

- Fang 2019 - analiza serii przypadków, której celem było m.in. ocena bezpieczeństwa i aktywności przeciwnowotworowej ozymertynibu u pacjentów z zaawansowanym NDRP z różnymi mutacjami EGFR w eksonie 20. Do analizy skuteczności ozymertynibu włączono 6 chorych w stadium IV NDRP z mutacjami EGFRex20ins, w tym 2 pacjentów stosowało OZM w ramach I linii leczenia. Wszyscy chorzy mieli typ gruczołowy NDRP.
- Veggel B 2019 - analiza serii przypadków, której celem było m.in. ocena aktywności przeciwnowotworowej ozymertynibu w dawce 80 mg i 160 mg u pacjentów z zaawansowanym NDRP z różnymi mutacjami EGFR w eksonie 20. Do badania włączono 21 pacjentów z

zaawansowanym NDRP z mutacją insercyjną w eksonie 20 EGFR. Trzynastu pacjentów otrzymało wcześniej chemioterapię opartą na platynie, a trzech pacjentów TKI EGFR pierwszej lub drugiej generacji (erlotynib n=1, afatynib n=2). Większość chorych miała typ gruczołowy NDRP (n=20). Przed rozpoczęciem terapii z zastosowaniem OZM, u 11 chorych występowały przerzuty do mózgu.

Skuteczność

Badanie Fang 2019

Ogółem, spośród 6 analizowanych pacjentów z mutacjami EGFR_{ex20ins} leczonych OZM, 4 chorych (67,7%) częściowo odpowiedziało na leczenie, a u 2 pacjentów (33,3%) osiągnięto stabilną chorobę. Mediana PFS (przeżycie wolne od progresji choroby, ang. Progression Free Survival), w analizowanej kohorcie wyniosła 6,2 miesiąca [95%CI: 5,0-12,9 miesiąca; zakres: 4,9-14,6 miesiący].

Badanie Veggel B 2019

Zaobserwowano u 1 pacjenta (5%) częściową odpowiedź, u 16 pacjentów (76%) stabilną chorobę i u 4 (19%) progresję choroby. U 14 pacjentów (67%) leczonych ozymertynibem zaobserwowano regresję guza (zakres: -4 do -38 procent w stosunku do wartości początkowej zgodnie z RECIST v1.1). Mediana PFS wyniosła 3,6 [95% CI: 2,6 - 4,5] miesięcy. PFS nie różnił się u pacjentów z przerzutami do mózgu i bez przerzutów (3,4 vs. 3,6 miesiąca; p = 0,740). Mediana OS (przeżycie całkowite, ang overall survival) wyniosła 8,7 [95% CI: 1,1 - 16,4] miesięcy.

Jak wskazano w badaniu ozymertynib ma ograniczoną aktywność przeciwnowotworową u pacjentów z NDRP z mutacjami EGFR w eksonie 20, z odsetkiem odpowiedzi obiektywnej na leczenie (ORR) wynoszącym 5%

Bezpieczeństwo

Badanie Fang 2019

Do obserwowanych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem należały: biegunka (2/6), świąd (2/6), zapalenie jamy ustnej (1/6) oraz nudności (1/6). Nie odnotowano żadnych zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia.

Dodatkowa informacja dot. skuteczności i bezpieczeństwa

W badaniu rejestracyjnym FLAURA wykazano, że lek Tagrisso jest skuteczny w zmniejszaniu guzów u pacjentów z mutacją EGFR (Exdel19 - delecja w eksonie 19 lub L858R - substytucja w eksonie 21 L858R) oraz spowalnianiu nasilania się choroby nowotworowej. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi CHMP (ang. Committee for Medicinal Products for Human Use) w dokumencie EMA/396618/2018 uznał, że stosowanie produktu Tagrisso nie powinno być ograniczone do mutacji Ex19del lub L858R. Na podstawie dostępnych dowodów naukowych wskazano na możliwość stosowania ozymertynibu w przypadku rzadkich mutacji EGFR (G719S, L861Q, mutacji insercyjnych eksonu 19) oraz w przypadku mutacji eksonu 20.

Zgodnie z ChPL Tagrisso do występujących bardzo często ($\geq 1/10$) działań niepożądanych należą: biegunka, zapalenie jamy ustnej, wysypka, suchość skóry, zanokcica, świąd, zmniejszenie liczby płytek krwi, zmniejszenie liczby leukocytów, zmniejszenie liczby limfocytów, zmniejszenie liczby neutrofilii.

Na stronie Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency, EMA) odnaleziono informację dotyczącą ważnych zagrożeń, t.j.: zawał serca, śródmiąższowa choroba płuc, oraz informacji na temat stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, u pacjentów ze stanem sprawności ECOG ≥ 2 oraz u pacjentów z objawowymi przerzutami do mózgu.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie rejestracyjne dla Tagrisso jest szersze niż wskazanie wnioskowane. 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 w niniejszym raporcie.

Ograniczenia analizy

Głównym ograniczeniem analizy jest jakość włączonych badań, które stanowiły retrospektywne opisy przypadków, obejmująca niewielką liczbę chorych,. Brak jest również wyników dla subpopulacji pacjentów stosujących OZM w pierwszej linii.

Ocena konkurencyjności cenowej

Oszacowania kosztu 3-miesięcznej / rocznej terapii ozymertynibu 1 pacjenta wynosi:

- ██████████ - na podstawie danych z wniosku;
- 74 520 PLN / 298 080 PLN brutto - na podstawie danych z Obwieszczenia MZ.

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

Ze względu na brak danych umożliwiających oszacowanie liczby pacjentów z ocenianym wskazaniem, niemożliwe było przeprowadzenie oszacowań wpływu na budżet płatnika publicznego finansowania wnioskowanej technologii w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono rekomendacje kliniczne następujących instytucji:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2018
- American Society for Clinical Oncology (ASCO) 2017
- The International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) 2016
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2019
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2014) (aktualizacja 2019)

Odnalezione rekomendacje kliniczne nie wyszczególniają leczenia ze względu na obecność specyficznych mutacji w poszczególnych eksonach. Preferowaną przez wytyczne opcją I linii leczenia chorych z NDRP z mutacją EGFR są inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR TKI I lub II generacji, tj. afatynib, gefitynib, erlotynib. Wytyczne europejskie ESMO 2018 i amerykańskie NCCN 2018 wskazują także na możliwość zastosowania ozymertynibu. Zgodnie z ESMO 2018 dodatkową opcją leczenia jest również dakomitynib.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 06.03.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.449.2020.3.AB), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych Tagrisso (ozymertynib), tabletki powlekane, 80 mg, 30 kaps, we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34.8) - z mutacją w genie EGFR (insercja GGT/CAC w eksonie 20) w stadium rozsiewu w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych 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. 784, z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 71/2020 z dnia 6 kwietnia 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków

publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Tagrisso (ozymertynib), we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD - 10: C34.8) - z mutacją w genie EGFR (insercja GGT/CAC w eksonie 20) w stadium rozsiewu oraz raportu nr OT.422.22.2020 „Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniach: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34.8) z mutacją w genie EGFR (insercja GGT/CAC w eksonie 20) w stadium rozsiewu rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34.8) mutacja w genie EGFR (D770delinsASVEc.2309-2310 delinsCCAGCGTGGAA w eksonie 20) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych” Data ukończenia: 01.04.2020

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/