



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 84/2020 z dnia 20 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 (L858R w eksonie 21)

*Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Tagrisso (ozymertynib), tabletki powlekane, 80 mg, 30 kaps, we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34.8) z mutacją w genie EGFR (L858R w eksonie 21).*

#### Uzasadnienie

##### Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

*Wniosek o ratunkowy dostęp do leku Tagrisso (ozymertynib) dotyczy chorego na raka gruczołowego płuca, z obecną mutacją L858R w genie EGFR. Zgodnie z załącznikiem do zlecenia MZ chorego, którego dotyczy wniosek nie można włączyć do leczenia w ramach programu lekowego ze względu na przerzuty do OUN. Chory nie był dotychczas leczony systemowo. Tym samym leczenie ozymertynibem jest planowane w ramach I linii leczenia.*

*Zdaniem Rady informacja o braku możliwości leczenia chorego w ramach programu „leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca” (załącznik B.6) do obwieszczenia Ministra Zdrowia jest niewystarczająco precyzyjna. Chorych na raka płuca z mutacją EGFR i z przerzutami do mózgu można bowiem włączyć do leczenia z zastosowaniem erlotynibu lub gefitynibu, pod warunkiem braku cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym, po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz przy nieobecności istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu. Przy formułowaniu opinii Rada przyjęła więc, że chory nie spełnia kryteriów włączenia do program lekowego, gdyż nie stosowano u niego leczenia miejscowego (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) lub chory*



wykazuje istotne klinicznie objawy neurologiczne wymagające zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Skuteczność kliniczną i praktyczną stosowania ozymertynibu w I linii liczenia u chorych z mutacją EGFR i przerzutami do mózgu oceniono na podstawie analizy podgrupy chorych z wielośrodkowego, randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania FLAURA, w którym porównywano stosowanie ozymertynibu u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego, z zamiarem wyleczenia lub do radioterapii bądź z uogólnionym NDRP z obecnością mutacji w genie kodującym EGFR, względem standardowych EGFR-TKI, pierwszej generacji - gefitynibu lub erlotynibu (Soria 2018, Reungwetwattana 2020). W subpopulacji pacjentów z przerzutami do OUN w grupie leczonej ozymertynibem odnotowano istotne statystycznie wydłużenie czasu do progresji (o 5,6 miesiąca) w porównaniu do standardowych EGFR-TKI (mediana odpowiednio 15,2 miesiąca i 9,6 miesiąca. Odnotowano też nieistotną statystycznie różnicę w przeżywalności całkowitej w porównaniu ze standardowymi EGFR-TK. Odnotowano też nieistotny statystycznie mniejszy odsetek odpowiedzi na leczenie (o 10%) w porównaniu do standardowych EGFR-TKI (odpowiednio 76% i 86%.

Rada zwraca uwagę na to, że do badania FLAURA mogli być włączani chorzy z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego niewymagający podawania steroidów, w stabilnym stanie neurologicznym przez co najmniej dwa tygodnie przed rozpoczęciem leczenia. Ponieważ chory, którego dotyczy wniosek, nie mógł być włączony do programu lekowego z zastosowaniem erlotynibu lub gefitynibu w I linii leczenia, istnieją uzasadnione wątpliwości czy stan chorego odpowiada kryteriom włączenia do badania FLAURA i tym samym czy opisywana w tym badaniu potencjalna korzyść kliniczna ze stosowania ozymertynibu (wydłużenie czasu do progresji) może być oczekiwana w opisanej sytuacji klinicznej.

### Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Tagrisso najczęściej zgłaszanymi niepożądanymi działaniami leku były biegunka (49%) oraz wysypka (47%). Działania niepożądane stopnia 3. oraz stopnia 4. W wynosiły odpowiednio 9,7% oraz 0,9%. Na stronie EMA odnaleziono informację dotyczącą ważnych zagrożeń, t.j.: zawał serca, śródmiąższowa choroba płuc, oraz informacji na temat stosowanie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, u pacjentów ze stanem sprawności ECOG  $\geq 2$  oraz

u pacjentów z objawowymi przerzutami do mózgu: u tych chorych brak jest wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku.

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

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, pod warunkiem że stan neurologiczny i ogólny chorego mieści się w kryteriach włączenia do badania FLAURA.

#### Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcznej terapii wynosi: [REDAKTOWANE] W ocenianym wskazaniu uznano, że brak jest aktywnej technologii alternatywnej dla ocenianej technologii lekowej, w związku z czym odstąpiono od przedstawienia jej kosztu.

#### Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Założono, na podstawie opinii ekspertów, że liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL wyniesie 30 osób. Koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 30 pacjentów przez 3 miesiące wyniesie: [REDAKTOWANE]

#### Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Eksperci kliniczni, ankietowani przez Agencję, jako terapie alternatywne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu zamiast ocenianej technologii lekowej, wskazali radioterapię (stereotaktyczną SRS, radioterapię całego mózgowia WBRT), zabiegi neurochirurgiczne oraz chemioterapię. Dodatkowo wytyczne międzynarodowe IASLC 2016 oraz europejskie ESMO 2018, jako opcję możliwą do zastosowania w przypadku bezobjawowych przerzutów do OUN wskazują leki z grupy TKI, afatynib, gefitynib oraz erlotynib są aktualnie finansowane w ramach programu lekowego B.6. Biorąc, zarazem, pod uwagę informacje wskazane w zleceniach MZ (w tym przede wszystkim informacja o przeciwwskazaniach do zastosowania aktualnie refundowanych TKI EGFR), można uznać, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

Uwaga Rady

*Rada wskazuje, że jeżeli chory znajduje się w dobrym stanie neurologicznym, to nie zostały wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.*

**Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.422.26.2020 „Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniach: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34.8) z mutacją w genie EGFR (L858R w eksonie 21)”, data ukończenia: 15.04.2020.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

***Podstawa prawna wyłączenia jawności:*** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

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