



## Opinia nr 36/2020

z dnia 23 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 (L858R w eksonie 21)**

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 negatywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34.8) z mutacją w genie EGFR (L858R w eksonie 21) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

### Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za niezasadne 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 (L858R w eksonie 21).

Zgodnie z otrzymanym zleceniem oceniana technologia miałyby być zastosowana u pacjentów wcześniej nieleczonych z mutacją w genie EGFR (L858R w eksonie 21) z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego (OUN).

W ramach analizy skuteczności klinicznej przedstawiono wyniki badania rejestracyjnego FLAURA dla ozymertynibu dla subpopulacji pacjentów z gruczołowym rakiem płuca z przerzutami do OUN. Należy jednak wskazać, że do badania FLAURA mogli być kwalifikowani pacjenci z przerzutami do OUN w neurologicznie stabilnym stanie, czyli w pacjenci, dla których aktualnie dostępne jest refundowane leczenie w ramach programu lekowego. Dodatkowo należy wskazać, że brak jest dowodów naukowych dot. skuteczności i bezpieczeństwa ozymertynibu w leczeniu pacjentów z przerzutami do OUN, których stan neurologiczny jest niestabilny.

Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują, że w ocenianym wskazaniu opcją I linii leczenia są inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR TKI I lub II generacji, tj. afatynib, gefitynib, erlotynib, które są aktualnie dostępne w ramach programu lekowego.



Jak wskazał ekspert kliniczny pacjenci z ocenianym wskazaniem i z objawowymi przerzutami do OUN „są leczeni w pierwszej kolejności za pomocą radioterapii stereotaktycznej przerzutów do mózgu, radioterapii całego mózgowia lub zabiegów neurochirurgicznych, w celu Po uzyskaniu stabilizacji przerzutów do OUN zawsze należy u takich chorych rozważyć możliwość terapii IKT EGFR 1. (erlotynib, gefitynib) lub 2. (afatynib) generacji (IKT EGFR starszych generacji mają słabą penetrację do OUN)“.

Mając na uwadze, wnioskowane wskazanie, brak dowodów na możliwe korzyści zdrowotne z zastosowania ozymertynibu w populacji pacjentów z przerzutami i brakiem stabilności objawów OUN, a jednocześnie dostępność refundowanych terapii w ww. wskazaniu w przypadku zachowania stabilności objawów OUN, Prezes Agencji uważa, że finansowanie wnioskowanej technologii medycznej jest nieuzasadnione.

### **Przedmiot zlecenia**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34.8) z mutacją w genie EGFR (L858R w eksonie 21) 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 z gruczołowym rakiem płuca nieleczonych wcześniej onkologicznie, z mutacją L858R w eksonie 21. Wskazano także na występowanie przerzutów do OUN.

### **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.

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%.

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).

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 ok. 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 - ok. 20%. W IV stopniu zaawansowania choroby, mediana czasu przeżycia nie przekracza roku. Rak drobnokomórkowy skutkuje tym, że odsetek 3-letnich przeżyć u chorych z postacią ograniczoną wynosi ok. 20%, a u chorych z postacią rozсіяną, 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) oceniane leczenie ma zastosowanie w sytuacji,

gdy zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.

Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują, że w ocenianym wskazaniu opcją I linii leczenia są inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR TKI I lub II generacji, tj. afatynib, gefitynib, erlotynib, które są aktualnie dostępne w ramach programu lekowego.

Jak wskazał ekspert kliniczny pacjenci z ocenianym wskazaniem i z objawowymi przerzutami do OUN „są leczeni w pierwszej kolejności za pomocą radioterapii stereotaktycznej przerzutów do mózgu, radioterapii całego mózgowia lub zabiegów neurochirurgicznych, w celu Po uzyskaniu stabilizacji przerzutów do OUN zawsze należy u takich chorych rozważyć możliwość terapii IKT EGFR 1. (erlotynib, gefitynib) lub 2. (afatynib) generacji (IKT EGFR starszych generacji mają słabą penetrację do OUN)“.

Mając na uwadze powyższe oraz brak szczegółowych informacji w zleceniu MZ dot. przerzutów do OUN pojawia się wątpliwość, czy w ocenianym wskazaniu wykorzystano wszystkie dostępne refundowane opcje leczenia.

### **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.

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 1 wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie FLAURA (opisane w publikacjach Soria 2018, Reungwetwattana 2020), w którym porównywano stosowanie ozymertynibu w pierwszej linii leczenia u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym 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.

W badaniu rejestracyjnym FLAURA 37% pacjentów z miejscowo zaawansowanym NDRP bądź z uogólnionym NDRP, miało mutację L858R w genie kodującym EGFR. Dodatkowo do badania byli kwalifikowani pacjenci z przerzutami do OUN w neurologicznie stabilnym stanie (21% pacjentów).

Liczba pacjentów włączona do badania wynosiła 556 osób (subpopulacja pacjentów z przerzutami do OUN wynosiła: 116 osób). Mediana czasu trwania leczenia w grupie badanej wyniosła 20,7 miesiąca, a w grupie kontrolnej - 11,5 miesiąca.

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).

#### *Skuteczność*

Wyniki skuteczności przedstawiono dla punktów końcowych raportowanych w subpopulacji pacjentów z przerzutami do OUN w badaniu FLAURA.

W grupie leczonej OZM odnotowano istotne statystycznie wydłużenie przeżycia bez progresji choroby (ang. progression free survival, PFS) o 5,6 miesiąca w porównaniu do standardowych EGFR-TKI (mediana odpowiednio 15,2 miesiąca i 9,6 miesiąca; HR=0,47,95% CI: 0,3, 0,74).

W zakresie przeżycia całkowitego (ang. overall survival, OS) oraz odpowiedzi na leczenie różnice były nieistotne statystycznie pomiędzy grupami.

W zakresie odpowiedzi na leczenie punkt końcowy w grupie OZM osiągnęło 76% pacjentów, zaś w grupie komparatora 86% pacjentów, jednak różnice te nie były istotne statystycznie.

#### *Bezpieczeństwo*

W zakresie bezpieczeństwa w ChPL Tagrisso przedstawiono wyniki badania FLAURA według niezależnej zaślepionej komisji neuroradiologicznej BICR.

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  $\geq 2$  oraz u pacjentów z objawowymi przerzutami do mózgu.

#### *Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania*

Wskazanie rejestracyjne dla Tagrisso obejmuje 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*

- Do badania FLAURA kwalifikowani byli pacjenci bez przerzutów do OUN lub z przerzutami do OUN w neurologicznie stabilnym stanie. Dla populacji pacjentów zbieżnej z badaniem FLAURA obecnie dostępne jest leczenie refundowane w ramach programu lekowego. Jednocześnie należy wskazać, że dla grupy pacjentów z przerzutami do OUN w niestabilnym stanie, brak jest dowodów skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ozymertynibu.
- Analizę wyników skuteczności w badaniu FLAURA przeprowadzono w populacji FAS (ang. full analysis set), która jest mniej wiarygodna od oceny w populacji ITT (ang. intention to treat).
- 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.
- Nie odnaleziono badań klinicznych bezpośrednio porównujących efekty kliniczne ozymertynibu z afatynibem.

## **Ocena konkurencyjności cenowej**

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

- [REDAKTOWANE] 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**

Według opinii ekspertów klinicznych liczba pacjentów których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL wyniesie około 15-30 osób.

Koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 30 pacjentów przez 3 miesiące wyniesie: [REDAKTOWANE] zł/2 235 600 zł (dane kosztowe z wniosku/Obwieszczenia MZ)

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej: ceny leku, liczby pacjentów, czy czasu leczenia.

## **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.

W przypadku przerzutów do OUN, wybór leczenia zależy jest od liczby przerzutów oraz stanu pacjenta. Jeżeli możliwe, zaleca się zastosowanie leczenia miejscowego (chirurgicznego i/lub radiologicznego). Według wytycznych międzynarodowych IASLC 2016 oraz europejskich ESMO 2018 można rozważyć zastosowanie leków z grupy TKI, jeśli przerzuty do OUN są bezobjawowe, przy czym ESMO wskazuje na TKI nowej generacji (do których należy ozymertynib).

## **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 25.03.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.685.2020.AK), 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 (L858R w eksonie 21) 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. 1373, z późn. zm.), na podstawie Opinii 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) oraz raportu 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) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych” Data ukończenia: 15.04.2020

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

*/dokument podpisany elektronicznie/*