



Opinia nr 54/2020

z dnia 28 maja 2020 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca w stadium IV (ICD-10: C34.8) z obecnością mutacji c.2316C>A w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

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) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu rak gruczołowy płuca w stadium IV (ICD-10: C34.8) z obecnością mutacji c.2316C>A w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, wytyczne kliniczne oraz dostępne dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca w stadium IV (ICD-10: C34.8) z obecnością mutacji c.2316C>A w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, pod warunkiem stosowania u chorych w stanie sprawności ogólnej WHO 0-2, bez współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych paliatywnie 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, w każdym przypadku należy sprawdzić efekt użycia leku i porównać z wynikami dostępnych badań.

Ponadto, zastosowanie ozymertynibu w ocenianym wskazaniu może skutkować próbami użycia leku w przypadkach innych mutacji, co ma znaczenie przy wielkości populacji, w której ozymertynib miałby być stosowany i która występuje poza programem lekowym.

Zgodnie z otrzymanym zleceniem oceniana technologia miałaby być zastosowana w ramach pierwszej linii leczenia systemowego u pacjentów z gruczołowym rakiem płuca, z mutacją



p.Pro772His (c.2316C>A) znajdującą się w eksonie 20 genu kodującego EGFR. Mając na względzie stanowisko Rady Przejrzystości zasadne jest użycie leku w ww. wskazaniu przy jednoczesnym uwzględnieniu kryteriów klinicznych, tj. stan sprawności ogólnej WHO 0-2, bez współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych paliatywnie oraz czynność układu krwiotwórczego, nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną charakterystyką produktu leczniczego Tagrisso.

W poszerzonym wyszukiwaniu dowodów naukowych populację uogólniono z określonej mutacji na dowolną mutację w obrębie eksonu 20 genu kodującego EGFR. Odnaleziono dwa badania retrospektywne będące opisami serii przypadków (Fang 2019 – 2 pacjentów w I linii leczenia; Veggel B 2019 – 6 pacjentów w I linii leczenia). Wyniki badań sugerują możliwe korzyści z zastosowania wnioskowanej technologii. Mediana przeżycia wolnego od progresji wynosiła w badaniu Fang 2019 wyniosła 6,2 miesiąca, a w badaniu Veggel B 2019 wyniosła 3,6 miesiąca. Mediana przeżycia całkowitego oceniana w badaniu Veggel B 2019 wyniosła 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 potencjalne korzyści zdrowotne z zastosowania ozymertynibu, Prezes Agencji uznaje za zasadne finansowanie produktu Tagrisso w omawianej sytuacji.

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 w stadium IV (ICD-10: C34.8) z obecnością mutacji c.2316C>A w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, 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.).

Warto zauważyć, że we wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej: lek przeznaczony do stosowania w ramach I linii leczenia (pacjent nieleczony wcześniej systemowo); mutacja w genie EGFR: p.Pro772His (c.2316C>A).

W dniu 07.05.2020 r. Agencja zwróciła się do Ministerstwa Zdrowia z prośbą o przedstawienie informacji dotyczącej eksonu, w którym występuje mutacja EGFR oraz przedstawienie przeciwwskazań, do zastosowania aktualnie refundowanych technologii medycznych.

W odpowiedzi na powyższą prośbę, MZ w dniu 08.05.2020 r. pismem znak PLD. 4530.996.2020.2.AK przekazało następujące dane:

„Zgodnie z informacją dotyczącą przedmiotowej mutacji zawartą we wniosku oraz zgodnie z informacjami zawartymi na stronie internetowej Instytutu Sangera, <https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic/mutation/overview?id=171658692>, przedmiotowa mutacja obecna jest w eksonie 20.”

Jednocześnie, zgodnie z informacją zawartą we wniosku o wydanie zgody na pokrycie kosztów leku Tagrisso, będącym podstawą zlecenia, u pacjenta nie jest zasadne zastosowanie chemioterapii opartej na pochodnych platyny, a zgodnie z danymi literaturowymi, zastosowanie ozymertynibu jest postępowaniem z wyboru w przypadku stwierdzenia rzadkich mutacji w genie EGFR.”

Aktualnie w ramach programu lekowego B.6 Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34) w leczeniu chorych z NDRP z mutacją EGFR w ramach I linii finansowane są: erlotynib, gefitynib

oraz afatynib. Na podstawie informacji otrzymanych przez AOTMiT nie można jednoznacznie wskazać, czy pacjent kwalifikuje się do leczenia w programie lekowym. Warto zaznaczyć, że mutacja w eksonie 20 nie stanowi kryterium wyłączenia z wyżej wymienionego programu lekowego.

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:

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

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.

Podczas kwalifikowania do leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR chorych z rozpoznaniem gruczolakoraka i nieokreślonego NDRP należy ocenić w dostępnym materiale obecność istotnych klinicznie pierwotnych mutacji genu EGFR (aktywujących i odpowiadających za oporność). Ocenę genu EGFR w zakresie eksonów 18.-21. należy przeprowadzać z wykorzystaniem metody o wysokiej czułości i swoistości (najlepiej za pomocą testu certyfikowanego do diagnostyki klinicznej).

Dominującym czynnikiem etiologicznym w rozwoju raka płuca są substancje zawarte w dymie tytoniowym. Czynne palenie tytoniu jest przyczyną ok. 90% zachorowań. Zaprzymanie palenia powoduje stopniowe, lecz trwające nawet do kilkunastu lat, zmniejszanie się ryzyka zachorowania, które jednakże nigdy nie powraca do poziomu charakterystycznego dla osób, które nigdy nie paliły. Zwiększone ryzyko zachorowania dotyczy także osób narażonych na działanie dymu tytoniowego wskutek biernego palenia. Szacuje się, że bierne palenie jest przyczyną ok. 33% zachorowań na raka płuca u osób niepalących, lecz mieszkających z palaczami tytoniu i około 25% zachorowań wśród pozostałych osób niepalących.

Inne czynniki, takie jak predyspozycje genetyczne, czy narażenie na radon, azbest, przemysłowe zanieczyszczenia powietrza, metale ciężkie, promieniowanie jonizujące, czy też niektóre substancje chemiczne mają znacznie mniejsze znaczenie w etiologii raka płuca. Część spośród wymienionych czynników może nasilać działanie rakotwórcze substancji zawartych w dymie tytoniowym.

Rak płuca rozwija się prawdopodobnie z komórki macierzystej zdolnej do wielokierunkowego różnicowania. W normalnych warunkach różnicuje się ona w kierunku komórek wyściełających drogi oddechowe, pneumocytów I lub II typu. Rozwój raka płuca jest związany z zaburzeniami molekularnymi, a w szczególności z mutacjami protoonkogenów i genów supresorowych.

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

Odnalezione rekomendacje kliniczne (ESMO 2019, IASLC 2016 i PTOK 2019) 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 wskazują także na możliwość zastosowania ozymertynibu. Zgodnie z ESMO 2018 dodatkową opcją leczenia jest również dakomitynib.

Ankietowany przez Agencję ekspert kliniczny jako terapię alternatywną, którą można zastosować w ocenianym wskazaniu zamiast ocenianej technologii lekowej, wskazał: chemioterapię 2-lekową z udziałem pochodnej platyny.

Według wytycznych klinicznych w I linii leczenia NDRP z mutacją w genie EGFR, poza wnioskowaną technologią, można zastosować: afatynib, gefitynib, erlotynib. Warto zauważyć, że afatynib, gefitynib oraz erlotynib są aktualnie finansowane w ramach programu lekowego B.6 Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34) w leczeniu chorych z NDRP z mutacją EGFR w ramach I linii. Chemioterapia oparta na pochodnej platyny także jest aktualnie finansowana w omawianym wskazaniu. Ponadto, z informacji otrzymanych od MZ wynika, że istnieją przeciwwskazania do jej zastosowania. W związku z powyższym w/w technologie nie stanowią technologii alternatywnej dla wnioskowanego leku.

Dodatkowo wytyczne ESMO 2018 wskazują na możliwość zastosowania innego TKI EGFR II generacji – dakomitynibu. Dakomitynib nie jest obecnie finansowany w Polsce. Jednakże zgodnie z jego mechanizmem działania „Dakomitynib jest inhibitorem ludzkich receptorów naskórkowego czynnika wzrostu (HER) (EGFR/HER1, HER2 i HER4) wykazującym aktywność wobec zmienionego molekularnie genu EGFR z delecjami w eksonie 19 lub substytucją L858R w eksonie 21”. Podsumowując, dakomitynib należy do tej samej grupy terapeutycznej i ma ten sam mechanizm działania (TKI EGFR II generacji), co substancje czynne refundowane w ocenianym wskazaniu, tj. afatynib, gefitynib, erlotynib. Wytyczne kliniczne ESMO 2019 zalecają stosowanie tych leków na równi, nie wskazując możliwości ich sekwencyjnego stosowania. Nie został on także wskazany przez eksperta. W związku z powyższym także nie stanowi on technologii alternatywnej.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis, odnaleziona wytyczna kliniczna, opinie ekspertów oraz informacje wskazane przez MZ, można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Ozymertynib (OZM) 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. W badaniach *in vitro* wykazano, że ozymertynib charakteryzuje się dużą siłą oddziaływania i aktywnością hamującą wobec EGFR w odniesieniu do szeregu istotnych z klinicznego punktu widzenia linii komórkowych niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z mutacjami w genie kodującym EGFR warunkującymi wrażliwość oraz z mutacją T790M.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) zarejestrowane wskazania produktu leczniczego obejmują przy monoterapii:

- 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.

Rejestracja przez EMA produktu leczniczego Tagrisso w leczeniu I linii NDRP została oparta na badaniu FLAURA, porównującym skuteczność ozymertynibu do TKI EGFR I generacji (erlotynibu/gefitynibu). Do badania FLAURA kwalifikowano chorych z potwierdzoną obecnością jednej z dwóch najczęściej występujących mutacji w genie kodującym EGFR: Exdel19 (delecja w eksonie 19) lub L858R (substytucja w eksonie 21 L858R).

W trakcie oceny leku Tagrisso, 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. Stwierdzono, że nie jest spodziewana mniejsza skuteczność ozymertynibu w przypadku innych mutacji. W dokumencie zwrócono uwagę, że inne leki z grupy TKI EGFR nie posiadają ograniczeń do stosowania w określonych mutacjach EGFR, pomimo niewielu danych klinicznych lub ich braku w przypadku rzadkich mutacji.

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

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono i włączono do opracowania następujące dowody naukowe:

- Fang 2019 – badanie retrospektywne; 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 – badanie retrospektywne; 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 gruczolowy 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 EGFRex20ins 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 miesięcy).

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 miesięcy (95%CI: 2,6; 4,5). 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*, OS) wyniosła 8,7 miesięcy (95%CI: 1,1; 16,4).

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.

Dodatkowe informacje dotyczące 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.

Informacje na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

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.

Informacje ze stron URPL, EMA i FDA

Na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych (URPL), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz Europejskiej Agencji Leków (EMA) nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących ozymertynibu.

Na stronie internetowej EMA odnaleziono informację dotyczącą ważnych zagrożeń, tj.: zawał serca, śródmiąższowa choroba płuc oraz informacji na temat stosowanie 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, którego dotyczy niniejsze opracowanie. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji jako pozytywna, można zatem przyjąć, że pozytywna ocena dotyczy również wskazania ocenianego w niniejszym raporcie.

Ograniczenia analizy

Nie odnaleziono kontrolowanych prób klinicznych z randomizacją (ang. *randomised controlled trial*, RCT), przez co wnioskowanie zostało oparte na badaniach stojących niżej w klasyfikacji badań naukowych (tj. badania retrospektywne), co wpływa na siłę wnioskowania. Dodatkowy wpływ na wzrost poziomu niepewności wyników analizy ma niewielka liczba pacjentów objętych badaniem oraz brak wyników w subpopulacji pacjentów stosujących OZM w pierwszej linii.

W ramach analizy problemu zdrowotnego oraz przeprowadzonego wyszukiwania, nie odnaleziono informacji na temat mutacji występującej u pacjenta z niniejszego wniosku. W związku z powyższym wnioskowanie odnośnie związku między obecnością danej mutacji a wpływem na skuteczność leczenia ozymertynibem i innymi TKI EGFR jest ograniczone. Potwierdza to także opinia ankietowanego przez Agencję eksperta klinicznego.

Efektywność technologii alternatywnych

W ocenianym wskazaniu nie zidentyfikowano technologii alternatywnej rozumianej jako aktywne leczenie dla ocenianej technologii lekowej.

Ocena konkurencyjności cenowej

W toku przeprowadzonej analizy nie zidentyfikowano technologii alternatywnej rozumianej jako aktywne leczenie. Poniżej przedstawiono koszty ocenianej technologii lekowej.

Koszt stosowania leku Tagrisso oszacowano zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 18 lutego 2020 r. oraz na podstawie danych załączonych do zlecenia MZ.

Koszt brutto terapii trwającej 3 miesiące (3 opakowania leku) dla jednego chorego:

- Tagrisso (ozymertynib)
 - według Obwieszczenia MZ: 78 246,00 PLN brutto
 - według ocenianego zlecenia MZ: ██████████

Koszt terapii oszacowany na podstawie Obwieszczenia MZ jest ██████████ koszt podany we wniosku załączonym do zlecenia MZ.

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

Na podstawie odpowiedzi uzyskanych od ankietowanego eksperta klinicznych liczebność populacji docelowej należy przyjąć na poziomie do 5 pacjentów rocznie.

Koszt brutto terapii trwającej 3 miesiące dla populacji o wielkości 5 pacjentów:

- Tagrisso (ozymertynib)
 - według Obwieszczenia MZ: 391 230,00 PLN brutto

- o według ocenianego zlecenia MZ: [REDAKTOWANE]

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 5 pacjentów przez 3 miesiące wyniesie: [REDAKTOWANE].

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 liczby pacjentów.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

W toku prac analitycznych w celu wskazania alternatywy dla ocenianej technologii lekowej odnaleziono następujące wytyczne kliniczne:

- PTOK 2014 – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (Polska),
- ESMO 2019 – European Society for Medical Oncology (Europa),
- IASLC 2016 – International Association for the Study of Lung Cancer (międzynarodowe).

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 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 24.04.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.996.2020.1.AK), odnośnie przygotowania opinii sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca w stadium IV (ICD-10: C34.8) z obecnością mutacji c.2316C>A w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, 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.), Opinii Rady Przejrzystości nr 122/2020 z dnia 25 maja 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 w stadium IV (ICD-10: C34.8) z obecnością mutacji c.2316C>A oraz opracowania nr OT.422.45.2020 pn. „Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca w stadium IV (ICD-10: C34.8) z obecnością mutacji c.2316C>A. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych” data ukończenia 20.05.2020 r.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/