



Rada **Przejrzystości**

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 164/2020 z dnia 6 lipca 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak niedrobnokomórkowy płuca (ICD - 10: C34) z mutacją kierującą EGFR: p.Gly719Ala (c.2156G>C); p.Gly719Ser (c.2155G>A); p.Gly719Cys (c.2155G>T) w eksonie 18

Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Tagrisso (ozymertynib), tabletki powlekane, 80 mg, 30 tabletek, we wskazaniu: rak niedrobnokomórkowy płuca (ICD - 10: C34) z mutacją kierującą EGFR: p.Gly719Ala (c.2156G>C); p.Gly719Ser (c.2155G>A); p.Gly719Cys (c.2155G>T) w eksonie 18.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) stanowi 85% przypadków raka płuca, odpowiedzialnego za 28% i 17% zgonów z powodu choroby nowotworowej odpowiednio, u mężczyzn i kobiet. Odsetek 5-letnich przeżyć ogółu chorych z rakiem płuca wynosi zaledwie 10%. W stadium rozsiewu mediana czasu przeżycia chorych na raka płuca nie przekracza 12 miesięcy.

Niedrobnokomórkowy rak płuca jest u 10% chorych rasy białej związany z mutacjami w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR). Najczęstsze mutacje aktywujące w tym genie to delecja w eksonie 19. Lub substytucja L858R w eksonie 21, które częściej występują u osób niepalących lub byłych palaczy tytoniu oraz tych z gruczolakorakiem płuca. Szacuje się, że 10-15% chorych w tej podgrupie posiada rzadkie mutacje genu EGFR. Ocenia się, że wśród mutacji genu EGFR 2-5% stanowią mutacje w eksonie 18, w tym p.Gly719Ala, Gly719Ser i p.Gly719Cys. Leczenie chorych z rzadkimi mutacjami powinno być zindywidualizowane.

Wniosek dotyczy pacjenta z niedrobnokomórkowym rakiem płuc z rozsiewem do kręgosłupa (przerzut w Th3), u którego wykryto mutacje w genie EGFR: p.Gly719Ala (c.2156G>C); p.Gly719Ser (c.2155G>A); p.Gly719Cys (c.2155G>T)



w eksonie 18. Pacjent był leczony radykalnie operacyjnie a następnie za pomocą radykalnej radioterapii po wznowie w kikucie oskrzela. Pacjent nie był leczony systemowo z powodu choroby rozsianej. Pacjent jest w stanie bardzo dobrym i nadal pracuje. Pacjent nie został zakwalifikowany do leczenia w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca” B6, w oparciu o najlepszą aktualną wiedzę kliniczną lekarza prowadzącego, wymagająca zastosowania leku o wyższej skuteczności, preferowanego w europejskich zaleceniach (wyjaśnienia otrzymane z MZ w dniu 18.06.2020).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Produkt Tagrisso (ozymertynib) jest zarejestrowany w następujących wskazaniach: 1) leczenie pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP, z mutacjami aktywującymi w genie kodującym EGFR; 2) leczenie dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP z obecną mutacją T790M w genie EGFR.

Zgodnie z obwieszczeniem MZ (z dnia 18.02.2020 r.) Tagrisso (ozymertynib) jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”. Wymagane jest wtedy stwierdzenie mutacji T790M w eksonie 20 genu EGFR, obserwowanej u ok. 2% chorych z mutacjami w tym genie. Obecnie w leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją w genie EGFR, w ramach pierwszej linii (chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu), ze środków publicznych finansowane są: erlotynib, gefitynib oraz afatynib.

W wyniku przeglądu systematycznego Agencji odnaleziono 2 przeglądy systematyczne o niskiej jakości, dotyczące leczenia NDRP z rzadkimi mutacjami EGFR w eksonie 18: Harrison 2019 (8 badań) oraz Zhang 2019 (6 badań). Przegląd Harrisona z 2018 pokazał, że wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) dla pacjentów leczonych ozymertynibem wynosi 52,6% w porównaniu z ORR 36,8% dla pacjentów leczonych gefitynibem lub erlotynibem. Autorzy przeglądu Zhang 2019 wyciągnęli wniosek, że mutacja G719X w eksonie 18 genu EGFR jest wrażliwa na działanie inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR, a pacjenci z mutacjami G719X leczeni afatynibem lub ozymertynibem mają lepsze rokowanie niż ci otrzymujący inhibitory kinazy tyrozynowej starszych generacji.

Ponadto, w badaniu II fazy wielośrodkiem, otwartym, jednoramiennym KCSG-LU15-09 (Cho 2019), także włączonym do przeglądów Harrison 2019 i Zhang 2019 (wtedy w postaci abstraktu konferencyjnego Ahn 2018), oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ozymertynibu u pacjentów z rakiem niedrobnokomórkowym płuca i rzadkimi mutacjami EGFR wykazano, że u 19 chorych z mutacją G719X genu EGFR, w tym 28% z przerzutami do kości, odpowiedź na leczenie obserwowano u 10 (53%, 95% CI 28-77) pacjentów,

a mediana PFS wyniosła 8,2 miesiąca (95%CI 6,2-10,2). Badanie przeprowadzono u chorych z Azji, gdzie częstość występowania mutacji w eksonie 18 jest większa i sięga 40% chorych z mutacjami w genie EGFR.

Zidentyfikowano także opis przypadku 38-letniego pacjenta (Tamiya i wsp. Z 2020 roku), u którego zastosowano ozymertynib 80 mg/d w pierwszej linii leczenia w zaawansowanym gruczolakoraku płuca, u chorego wcześniej niepoddanego leczeniu radykalnemu, stwierdzając zmniejszenie wielkości guza, ale po 4 miesiącach pojawiły się przerzuty do kości i terapię zmieniono, wykrywając mutacje mogące tłumaczyć oporność na lek (m.in. mutacja G719S genu EGFR) metodą NGS.

Nie odnaleziono badań pierwotnych, bezpośrednio porównujących ozymertynib z alternatywnymi technologiami we wnioskowanym wskazaniu.

Konsultant krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej ocenił, że skuteczność leku we wnioskowanym wskazaniu nie została określona, wskazując na możliwość stosowania chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

W wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją EGFR, w pierwszej linii leczenia należy zastosować inhibitor kinazy tyrozynowej EGFR. Polskie wytyczne (PTOK 2019) wskazują na podobną skuteczność erlotynibu, gefitynibu lub afatynibu.

Europejskie wytyczne (ESMO 2018/2019) wskazują, że u pacjentów z mutacją aktywującą w genie EGFR spośród EGFR TKL, należy preferować ozymertynib (silne zalecenie klasy I, wiarygodność danych A). Jednak, wobec rzadkości mutacji w eksonie 18 genu EGFR, dostępne wytyczne nie odnoszą się dokładnie do nieprawidłowości występujących u pacjenta, którego dotyczy wniosek. Chemioterapia z użyciem pochodnych platyny, sugerowana przez ankietowanego eksperta, nie została wymieniona w aktualnych wytycznych europejskich ESMO dla chorych z mutacją aktywującą w genie EGFR.

Bezpieczeństwo stosowania

W ChPL produktu leczniczego podano, jako bardzo częste ($\geq 1/10$) działania niepożądane ozymertynibu: biegunkę, zapalenie jamy ustnej, wysypkę, suchość skóry, zanokcicę, świąd, a także: zmniejszenie liczby płytek krwi, zmniejszenie liczby leukocytów, limfocytów i neutrofilii. W badaniach klinicznych nasilenie większości objawów oceniono jako niewielkie (stopień 1. lub 2.).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wniosek, zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Tagrisso. W badaniu rejestracyjnym FLAURA lek Tagrisso był skuteczny u pacjentów z najczęstszymi mutacjami genu EGFR, tj. z delecją w eksonie 19 lub substytucją L858R w eksonie 21, a w dokumencie EMA/396618/2018 stwierdzono, że stosowanie Tagrisso nie powinno być ograniczone do ww. mutacji genu EGFR, co wskazuje na możliwość

stosowania ozymertynibu w przypadku rzadkich mutacji EGFR (G719S, L861Q, mutacji insercyjnych eksonu 19) oraz w przypadku mutacji eksonu 20 z oczekiwaną podobną skutecznością jak przy częstych mutacjach. Krajowy Konsultant ds. Onkologii ocenił, że ta relacja nie jest określona w tej sytuacji klinicznej.

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku, załączonego do zlecenia MZ oraz Obwieszczenia MZ z dnia 18.02.2020, koszt brutto 3 miesięcznej terapii lekiem Tagrisso (ozymertynib) wynosi [REDAKTOWANE] niż możliwa technologia alternatywna, tj. dakomitynib, Vizimpro, który jest zarejestrowany do leczenia w pierwszej linii miejscowo zaawansowanego lub w stadium rozsiewu NDPR, ale nie jest w Polsce refundowany (162 436,40 zł za 3 miesiące leczenia). W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych o stosowaniu dakomitynibu u pacjentów z rzadkimi mutacjami w eksonie 18 genu EGFR.

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

Na podstawie przyjętych założeń, koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 35 pacjentów w Polsce (średnia liczba potencjalnych pacjentów, oszacowana na podstawie danych eksperta), przez 3 miesiące wyniesie: [REDAKTOWANE] zł brutto.

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

Biorąc pod uwagę odnalezione dane, alternatywna technologia (dakomitynib) nie jest bardziej skuteczna ani bezpieczniejsza, a także jej zastosowania nie wspierają żadne aktualne wytyczne kliniczne, w przeciwieństwie do wnioskowanej technologii zalecanej w wytycznych europejskich.

Podsumowanie

Wnioskowana technologia - Tagrisso (ozymertynib) - jest zalecana u chorych na NDPR i mutacjami aktywującymi w genie, zgodnie z aktualnymi zaleceniami europejskimi ESMO. Chociaż u pacjenta nie zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych, uznano, że zastosowanie leku Tagrisso będzie zgodne z aktualnymi zaleceniami europejskimi opartymi na danych dla populacji chorych z tymi rzadkimi mutacjami w genie EGFR, dając ponad 50% szansę na odpowiedź kliniczną.

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.422.69.2020 „Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak niedrobnokomórkowy płuca (ICD - 10: C34) z mutacją kierującą EGFR: p.Gly719Ala (c.2156G>C); p.Gly719Ser (c2155G>A); p.Gly719Cys (c.2155G>T) w eksonie 18”, data ukończenia: 1 lipca 2020 r.

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.