



Opinia nr 80/2020

z dnia 8 lipca 2020 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych 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 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 negatywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych 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 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 niezasadne finansowanie ze środków publicznych 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 w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Zgodnie z otrzymanym zleceniem oceniana technologia miałyby być zastosowana u pacjentów w IV stadium zaawansowania, ze zmianami przerzutowymi w kościach w ramach I linii leczenia.

W ramach analizy skuteczności klinicznej odnaleziono dwa przeglądy systematyczne o jakości ocenionej w skali AMSTAR II na „krytycznie niską”, jedno badanie jednoramienne oraz opis przypadku. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS, ang. *progression free survival*) u pacjentów z mutacją G719X stosującym ozymertynib wyniosła 8,2 miesiąca (badanie KCSG-LU15-09). Brak jest danych o medianie przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) oraz o wpływie na jakość życia pacjentów. W populacji z mutacją G719X częściową odpowiedź na leczenie (PR, ang. *partial response*) uzyskało 52,6% pacjentów (Zhang 2019). Jednocześnie



należy mieć na uwadze, że odnalezione badania charakteryzują się ograniczeniami związanymi z populacją nie w pełni zgodną z populacją wnioskowaną, brakiem porównania technologii ocenianej z technologią alternatywną oraz niską jakością dostępnych dowodów naukowych, co wpływa na niepewność uzyskanych wyników i możliwość ich przełożenia na rzeczywistą praktykę kliniczną.

Odnalezione wytyczne kliniczne i rekomendacje towarzystw naukowych wskazują, iż u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją EGFR w pierwszej linii leczenia należy zastosować jeden z inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR. W polskich wytycznych (PTOK 2019) nie wskazano preferowanego inhibitora kinazy tyrozynowej EGFR. Ich skuteczność oceniono jako bardzo podobną, wskazano natomiast na różnice w profilu działań niepożądanych. Natomiast w pozostałych wytycznych zaleca się stosowanie erlotynibu, gefitynibu, afatynibu lub dakomitynibu, jednakże nie można wskazać jednego preferowanego EGFR TKI spośród obecnie dostępnych, a wybór terapii powinien być oparty na stanie pacjenta i dostępności danej terapii. Jedynie europejskie wytyczne (ESMO 2018/2019) wskazują, że u pacjentów z mutacją aktywującą w genie EGFR opcję terapeutyczną stanowi ozymertynib. Należy także podkreślić, że w żadnych wytycznych nie odniesiono się bezpośrednio do mutacji EGFR w eksonie 18.

Pacjent, którego dotyczy wniosek, miałby otrzymać ozymertynib w ramach pierwszej linii leczenia. Obecność mutacji w eksonie 18 genu kodującego EGFR nie stanowi kryterium wykluczającego z udziału w programie lekowym B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”. Mając na uwadze fakt, że w omawianym przypadku istnieją refundowane opcje terapeutyczne, które nie zostały wykorzystane, finansowanie wnioskowanej technologii w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej jest nieuzasadnione i niezgodne z zapisami ustawy o świadczeniach.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych 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 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.).

W załączniku do zlecenia MZ zawarte są dodatkowe informacje dotyczące pacjenta, dla którego wnioskowana jest oceniana terapia: pacjent z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuc z uogólnionymi przerzutami do kręgosłupa; obecna mutacja kierująca EGFR: p.Gly719Ala (c.2156G>C); p.Gly719Ser (c.2155G>A); p.Gly719Cys (c.2155G>T) w eksonie 18; przebieg leczenia: stan po zabiegu radykalnym, wznowa w kikucie oskrzela, stan po radioterapii radykalnej, przerzut do TH-3; pacjent dotychczas nieleczony systemowo z powodu choroby rozsianej; chory nie został zakwalifikowany do leczenia w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” z uwagi na stwierdzenie u niego mutacji w egzonie 18.

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.

Podział pierwotnych nowotworów płuca ze względu na postacie morfologiczne, cechy biologiczne, przebieg kliniczny i sposoby leczenia w praktyce dzieli się na:

- niedrobnokomórkowego raka płuc (NDRP) – grupa nowotworów płuca rozpoznawana u 85% przypadków;
- drobnokomórkowego raka płuc (DRP) – nowotwory płuca rozpoznawane w 15% przypadków.

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. W Polsce stanowi przyczynę około 28% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 17% u kobiet.

Rak płuca należy do grupy najgorzej rokujących nowotworów. Ocenia się, że odsetek 5-letnich przeżyć ogółu chorych wynosi ok. 10%. Najważniejszymi czynnikami rokowniczymi są: wyjściowe zaawansowanie nowotworu, a w zaawansowanym stadium – stan sprawności i ubytek masy ciała. Odsetek 5-letnich przeżyć po doszczętnej resekcji mięszu płucnego w stopniach I, II i IIIA wynosi kolejno 60-80%, 40-50% i 15-25%. U chorych w stopniu IIIB odsetek ten wynosi ok. 10%. Wśród chorych z rozsiewem NDRP (stopień IV) mediana czasu przeżycia nie przekracza roku, a przeżycia ponad 2-letnie należą do rzadkości. Jak wskazują wytyczne praktyki klinicznej NCCN 2017 jedynie 18% wszystkich chorych na raka płuc przeżywa 5 lub więcej lat od diagnozy

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: 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. Do rzadkich mutacji zalicza się również 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.

Mutacja G719X w EGFR odnosi się do mutacji punktowych, w których nastąpiła substytucja glicyny w pozycji 719, w eksonie 18. Mutacje G719A (c.2156G>C), G719S (c.2155G>A) oraz G719C (c.2155G>T) dotyczą substytucji glicyny alaniną (G719A), seryną (G719S) lub cysteiną (G719C). Wskazane mutacje są mutacjami aktywującymi EGFR.

Alternatywne technologie medyczne

W toku przeprowadzonej analizy odnaleziono trzy wytyczne kliniczne: polskie z 2019 r. (PTOK), europejskie z 2019 r. (ESMO) oraz międzynarodowe z 2016 r. (IASLC). W analizie skupiono się na leczeniu I linii chorych z NDRP z mutacją EGFR, ze szczególnym uwzględnieniem mutacji w eksonie 18 oraz z obecnością przerzutów do kręgosłupa.

We wszystkich odnalezionych wytycznych klinicznych wskazano, iż u pacjentów z NDRP z mutacją EGFR w pierwszej linii leczenia należy zastosować jeden z inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR (EGFR TKI). W polskich wytycznych (PTOK 2019) nie wskazano preferowanego inhibitora kinazy tyrozynowej EGFR. Skuteczność EGFR TKI oceniono jako bardzo podobną, wskazano natomiast na różnice w profilu działań niepożądanych. Natomiast w pozostałych wytycznych zaleca się stosowanie erlotynibu, gefitynibu, afatynibu lub dakomitynibu, jednakże nie można wskazać jednego preferowanego EGFR TKI spośród obecnie dostępnych, a wybór terapii powinien być oparty na stanie pacjenta i dostępności danej terapii. W żadnych wytycznych nie odniesiono się do mutacji EGFR w eksonie 18.

Ankietowany ekspert kliniczny (Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej) wskazał: „chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowanym z obecnością zaburzeń genu EGFR innych niż delecja w eksonie 19. lub substytucja w eksonie 21. otrzymują chemioterapię, co jest zgodne z obecnym stanem wiedzy i zapisami programu lekowego. Chemioterapia może polegać na stosowaniu schematów 2-lekowych z udziałem pochodnej platyny i drugiego leku lub monoterapii, co jest zależne od typu histologicznego nowotworu oraz charakterystyki demograficzno-klinicznej (np. wiek, stan sprawności, choroby współwystępujące)”.

Obecnie, w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” 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. Natomiast dakomitynib nie jest obecnie refundowany w Polsce.

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, informacje przekazane przez MZ (pismo z dn. 18.06.2020 r., znak PLD.4530.900.2020.4.AB), odnalezione wytyczne kliniczne oraz opinię eksperta klinicznego można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej technologię alternatywną, rozumianą jako aktywne leczenie, może stanowić dakomitynib.

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 Receptor*, EGFR) 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 (EGFR);
- leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP z obecną mutacją T790M w genie kodującym EGFR

Wskazanie zarejestrowane jest szersze niż wskazanie oceniane.

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

W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono publikacji spełniających kryteria włączenia. Włączone dowody naukowe odnaleziono wskutek przeszukiwania niesystematycznego. Do niniejszego opracowania włączono 2 przeglądy systematyczne, dotyczące leczenia NDRP z rzadkimi mutacjami EGFR: Harrison 2019, Zhang 2019. W niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki wyłącznie dla mutacji w eksonie 18.

Ze względu na fakt, iż ww. publikacje nie w pełni odpowiadają wnioskowanej populacji (tj. przerzuty do kręgosłupa, wcześniej przebyty zabieg radykalny, ozymertynib stosowany w ramach pierwszej linii leczenia), do niniejszego przeglądu włączono również odnalezione badania z niższego poziomu wiarygodności:

- Badanie KCSG-LU15-09 – wielośrodkowe, otwarte, jednoramienne badanie II fazy, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ozymertynibu u pacjentów z rakiem niedrobnokomórkowym płuca z rzadkimi mutacjami EGFR. Badanie KCSG-LU15-09 zostało włączone do ww. przeglądów systematycznych (Harrison 2019, Zhang 2019), jednakże w czasie

włączania badań do przeglądów dostępne było wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego (Ahn 2018).

- Publikację Tamiya 2020 stanowiącą opis przypadku pacjenta z zaawansowanym gruczolakorakiem płuca z mutacją EGFR w eksonie 18 (G719S) z przerzutami do kości, u którego zastosowano ozymertynib w pierwszej linii leczenia.

Skuteczność

Harrison 2019

Do przeglądu włączono 8 badań dotyczących mutacji G719X. Jedno z włączonych badań odnosiło się do stosowania ozymertynibu w leczeniu pacjentów z NSCLC z mutacją G719X w eksonie 18 (Ahn 2018).

Dla terapii ozymertynibem dla grupy pacjentów z mutacją G719X (N=19 osób) przedstawiono wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR, ang. *objective response rate*) badania II fazy ORR = 52,6%.

Autorzy przeglądu podkreślili, iż konieczne będzie przeprowadzenie dalszych badań w celu określenia korzyści z terapii ozymertynibem w porównaniu z afatynibem w zakresie przeżycia.

Przegląd systematyczny został oceniony przez analityków Agencji wg skali AMSTAR II jako przegląd krytycznie niskiej jakości co oznacza, że wystąpiły co najmniej dwa poważne uchybienia. Na przeglądzie z krytycznie niską oceną nie należy opierać wnioskowania, gdyż nie gwarantuje on kompleksowego podsumowania badań.

Zhang 2019

Do przeglądu włączono ogółem 91 publikacji, w tym jedną odnoszącą się do zastosowania ozymertynibu w leczeniu pacjentów z NSCLC z mutacją G719X w eksonie 18 (Ahn 2018). Publikacja ta obejmuje 6 badań dotyczących pacjentów z mutacją G719X, z czego ozymertynib stosowano w jednym badaniu. Uzyskane w tym badaniu wyniki to PR = 52,6% (częściowa odpowiedź na leczenie, ang. *partial response*).

Wyniki dla PFS (przeżycie wolne od progresji, ang. *progression free survival*) i DoR (czas trwania odpowiedzi na leczenie, ang. *duration of response*) w tej publikacji opisane są jedynie dla populacji ogólnej. Wynoszą odpowiednio mediana PFS = 9,5 miesiąca, mediana DoR = 7,0 miesiąca. Po dacie wyszukiwania do przeglądu Zhang 2019 opublikowano pełne wyniki badania KCSG-LU15-09, które zostały przedstawione poniżej.

Autorzy publikacji sugerują, że mutacja G719X jest wrażliwa na zastosowanie TKI. Pacjenci leczeni afatynibem lub ozymertynibem mają lepsze rokowanie niż pacjenci otrzymujący terapie TKI pierwszej generacji, co może sugerować, iż TKI drugiej lub trzeciej generacji mogą być preferowanym wyborem w leczeniu tych pacjentów.

Przegląd systematyczny został oceniony przez analityków Agencji wg skali AMSTAR II jako przegląd krytycznie niskiej jakości co oznacza, że wystąpiły co najmniej dwa poważne uchybienia. Na przeglądzie z krytycznie niską oceną nie należy opierać wnioskowania, gdyż nie gwarantuje on kompleksowego podsumowania badań.

Badanie KCSG-LU15-09

Do daty odcięcia (od marca 2016 r. do 31.10.2018 r.), dożyło ogółem 29 pacjentów, spośród których 7 kontynuowało terapię ozymertynibem. 81% pacjentów (n=29) przerwało leczenie z powodu progresji choroby.

Wyniki dla poszczególnych rodzajów mutacji EGFR, w tym dla pacjentów z mutacją G719X przedstawiono wyniki dotyczące jedynie ORR i PFS.

W subpopulacji z mutacją G719X odpowiedź na leczenie uzyskało 53% pacjentów, a mediana PFS wyniosła 8,2 miesiąca.

Opis przypadku Tamiya 2020

U 38-letniego pacjenta, nigdy niepalącego, zdiagnozowano zaawansowanego gruczolakoraka płuca, stwierdzono przerzuty do kości. Przeprowadzona analiza molekularna guza pierwotnego ujawniła mutację genu EGFR w eksonie 18, powodującą substytucję glicyny w serynę w pozycji 719 w białku EGFR.

Pacjent rozpoczął terapię ozymertynibem (w dawce 80 mg). Po dwóch miesiącach stwierdzono kurczenie się guza w płucach (z 25,2 mm do 16,7 mm; odpowiedź częściowa), jednakże po 4 miesiącach wystąpił ból pleców i duszność podczas ćwiczeń. Przeprowadzone badania wykazały progresję choroby oraz przerzuty do kości.

W celu ustalenia przyczyny oporności na ozymertynib przeprowadzono test Guardant360 w celu scharakteryzowania cfDNA (pozakomórkowy DNA, ang. *circulating free DNA*). Analiza NGS (sekwencjonowanie nowej generacji, ang. *next generation sequencing*) cfDNA ujawniła mutacje EGFR (G719S) i TP53 (S99fs) w odpowiednio w 30,5% i 23,3% cfDNA, jak również w EGFR, MET i inne amplifikacje.

Rozpoczęto terapię afatynibem (40 mg) i bewacyzumabem (15 mg/kg) zastosowanych jako II linia leczenia. Terapia trwała 12 miesięcy, objawy u pacjenta ulegały stopniowej poprawie. Jednakże po 12 miesiącach terapii stwierdzono przerzuty do mózgu, w związku z tym zastosowano napromieniowanie stereotaktyczne.

Wykonano kolejny test Guardant360, który wykazał, że zniknęła większość cfDNA z mutacjami i amplifikacjami. Wówczas zastosowano III linię terapii, w ramach której podawano bewacyzumab (15 mg/kg) z cisplatyną (75 mg/m²)/pemetreksedem (500 mg/m²).

Według autorów badania, mutacje w eksonie 18, ze względu, iż są mutacjami kierującymi (ang. *driver mutations*), w badaniach in vitro wykazują większą wrażliwość na TKI II generacji (np. afatynib) niż na TKI III generacji (np. ozymertynib).

Bezpieczeństwo

Badanie KCSG-LU15-09

W okresie obserwacji (mediana 20,6 mies.) większość pacjentów (94%) doświadczyło co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego (AEs, ang. *adverse events*) podczas okresu obserwacji. Najczęściej raportowanymi AEs, niezależnie od ich związku ze stosowaniem ozymertynibu, były: wysypka (31%), świąd (25%), anoreksja (25%), biegunka (22%) oraz duszność (22%). Większość AEs była łagodna (stopnia 1. lub 2.), natomiast AEs stopnia 3 lub 4 stwierdzono tylko u 2 pacjentów. U żadnego pacjenta nie stwierdzono śródmiąższowego zapalenia płuc lub wydłużenia odstępu QT.

Spośród wszystkich pacjentów (N=36) opóźnienie cyklu obserwowano u 6 (17%) pacjentów. Powodami opóźnienia leczenia były: zdarzenia niepożądane (n=3, 8%), zaburzenia harmonogramu leczenia (n=2, 6%) lub ocena choroby (n=1, 3%). U jednego pacjenta konieczna była redukcja dawki ozymertynibu. Żaden z pacjentów nie przerwał leczenia w powodu AEs.

Harrison 2019, Zhang 2019, opis przypadku Tamiya 2020

W publikacjach nie przedstawiono danych dotyczących bezpieczeństwa.

Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Informacje na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych produktu leczniczego Tagrisso należą: zaburzenia żołądka i jelit: biegunka, zapalenia jamy ustnej; zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: wysypka (obejmuje przypadki zgłaszane w ramach określeń zbiorczych odnoszących się do zdarzeń niepożądanych o charakterze wysypki: wysypka, wysypka uogólniona, wysypka rumieniowa, wysypka

plamista, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka grudkowa, wysypka krostkowa, wysypka ze świądem, wysypka pęcherzowa, wysypka pęcherzykowa, rumień, zapalenie mieszków włosowych, trądzik, zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, wykwity polekowe, nadżerka skórna), suchość skóry (obejmuje przypadki zgłaszane w ramach określeń zbiorczych: sucha skóra, pęknięcia skóry, suchość skóry, wyprysk skórny, skóra pergaminowa), zanokcica (obejmuje przypadki zgłaszane w ramach określeń zbiorczych: zaburzenia łożyska paznokci, zapalenie łożyska paznokci, zakażenie łożyska paznokci, odbarwienie/przebarwienie paznokci, zaburzenia paznokci, toksyczne oddziaływanie na paznokcie, dystrofia paznokci, zakażenie paznokci, bruzdy paznokci, bolesność paznokci, łamliwość paznokci, oddzielanie się płytki paznokcia od łożyska, odpadanie paznokci, rozmiękanie paznokci, zanokcica), świąd (obejmuje przypadki zgłaszane w ramach określeń zbiorczych: świąd, świąd uogólniony, świąd powiek); wyniki badań laboratoryjnych przedstawione jako zmiana stopnia nasilenia wg CTCAE (odpowiada występowaniu odchyień od normy w badaniach laboratoryjnych, a nie zgłaszanych zdarzeń niepożądanych): 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 stosowania ozymertynibu.

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 ocenianego wskazania.

Ograniczenia analizy

Populacja nie w pełni odpowiadała wnioskowanej: w badaniu KCSG-LU15-09 53% miało mutację G719X, 61% otrzymywało terapię ozymertynibem w ramach I linii leczenia, 64% pacjentów miało przerzuty ogółem, a 28% miało przerzuty do kości, 36% miało chorobę nawrotową; w badaniu Tamiya 2020 opisywany pacjent nie przeszedł zabiegu radykalnego przed rozpoczęciem terapii ozymertynibem.

Badanie KCSG-LU15-09, włączone do niniejszego opracowania oraz do obu przeglądów systematycznych (Harrison 2019 i Zhang 2019) obejmowało wyłącznie populację azjatycką, która może nie odpowiadać populacji polskiej.

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

Odnalezione przeglądy systematyczne są niskiej jakości. W obu uwzględniono tylko 1 badanie odnoszące się do stosowania ozymertynibu u pacjentów z NSCLC z mutacją w 18 eksonie (badanie KCSG-LU15-09), w czasie selekcji badań do ww. przeglądów dostępne jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego (Ahn 2018). Ponadto w obu przeglądach systematycznych (Harrison 2019 i Zhang 2019) włączano w większości te same badania (zarówno dla ozymertynibu, jak również dla innych technologii).

W związku niewielką ilością oraz ograniczoną jakością zidentyfikowanych doniesień naukowych odpowiadających populacji wnioskowanej zdecydowano na włączenie zarówno przeglądów systematycznych jak i doniesień z niższych poziomów klasyfikacji doniesień naukowych (wytyczne HTA AOTMiT 2016), m.in. opisu przypadku.

W żadnym włączonym badaniu nie oceniano jakości życia pacjentów.

Efektywność technologii alternatywnych

Efektywność kliniczną dakomitynibu przedstawiono na podstawie ChPL Vizimpro (dakomitynib). Należy jednak zauważyć, iż zarówno rekomendacje w wytycznych ESMO 2018/2019, jak i europejska rejestracja dakomitynibu została oparta na badaniu ARCHER 1050, w którym jedno z kryterium włączenia stanowiła obecność mutacji w eksonie 19 lub mutacji Leu858Arg (żaden z włączonych do badania pacjentów nie miał mutacji w eksonie 18). Nie odnaleziono innych doniesień dotyczących skuteczności dakomitynibu we wnioskowanej populacji.

Celem badania ARCHER 1050 było wykazanie przewagi dakomitynibu nad gefitynibem. Łącznie 452 pacjentów randomizowano w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej dakomitynib lub grupy otrzymującej gefitynib w międzynarodowym, wielośrodkowym badaniu otwartym III fazy z randomizacją.

U pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej dakomitynib wykazano statystycznie istotne wydłużenie PFS według niezależnej centralnej oceny radiologicznej (ang. independent radiology central, IRC), w porównaniu z pacjentami zrandomizowanymi do grupy otrzymującej gefitynib. U pacjentów pochodzenia nieazjatyckiego mediana PFS wyniosła 9,3 miesiąca w podgrupie otrzymującej dakomitynib i 9,2 miesiąca w podgrupie otrzymującej gefitynib.

W analizie końcowej czasu całkowitego przeżycia (OS, ang. *overall survival*) (data odcięcia danych: 17 lutego 2017 r.), przy wystąpieniu 48,7% zdarzeń wartość hazardu względnego (HR) wyniósł 0,760 (95% CI: 0,582; 0,993) i mediana OS zwiększyła się o 7,3 miesiąca dla dakomitynibu [mediana OS: 34,1 miesiąca (95% CI: 29,5; 37,7) w grupie otrzymującej dakomitynib i 26,8 miesiąca (95% CI: 23,7; 32,1) w grupie otrzymującej gefitynib]. Jednak zgodnie z modelem testowania hierarchicznego analizę zakończono na etapie testowania ORR (odsetek odpowiedzi obiektywnych, ang. *objective response rate*) z powodu nieosiągnięcia istotności statystycznej. Nie było zatem możliwe dokonanie formalnej oceny, czy zaobserwowana różnica w OS była statystycznie istotna.

Ocena konkurencyjności cenowej

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) na potrzeby zidentyfikowania technologii alternatywnej założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych – zgodnie z zapisami ustawy o świadczeniach.

Natomiast, na podstawie wytycznych klinicznych uznano, że alternatywną technologią dla ozymertynibu jest dakomitynib. Produkt Vizimpro (dakomitynib) jest zarejestrowany do stosowania w monoterapii w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z mutacjami aktywującymi w genie EGFR i nie jest w Polsce refundowany.

Ozymertynib

W załączonym do zlecenia wniosku wskazano wartość netto 3 miesięcy terapii ozymertynibem (3 opakowania po 30 tabletek à 80 mg). Dawkowanie wg wniosku obejmuje „1 × 80 mg na dobę”.

Rak niedrobnokomórkowy płuca z mutacją EGFR w eksonie 18 jest wskazaniem węższym niż zarejestrowane, a dawkowanie wnioskowany sposób dawkowania odpowiada dawkowaniu zalecanemu w ChPL.

Wnioskowana ilość opakowań pokrywa zapotrzebowanie wynikające z przedstawionego w załączonym wniosku dawkowania w okresie 3 miesięcy terapii.

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ (z dnia 18.02.2020 r.) produkt leczniczy Tagrisso (ozymertynib) jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”.

Obecnie, zgodnie z aktualnym wykazem leków refundowanych (Obwieszczenie MZ z dn. 18.02.2020 r.) dostępne są 2 prezentacje leku Tagrisso:

- Tagrisso (ozymertynib), tabletki powlekane, 80 mg, 30 tabl., kod EAN: 05000456012065: wysokość limitu finansowania: 26 082,00 PLN;
- Tagrisso (ozymertynib), tabletki powlekane, 40 mg, 30 tabl., kod EAN: 05000456012058: wysokość limitu finansowania: 13 041,00 PLN.

Koszt za 1 mg ozymertynibu dla obu aktualnie refundowanych prezentacji leku Tagrisso jest jednakowy, w związku z tym, w poniższych obliczeniach uwzględniono cenę za opakowanie jednostkowe prezentacji zgodnej z wnioskowaną (tabletki powlekane, 80 mg, 30 tabl.).

Dakomitynib

Według ChPL Vizimpro zalecana dawka dakomitynibu wynosi 45 mg przyjmowane doustnie raz na dobę. Według ChPL Vizimpro i portalu drugs.com, z którego zaczerpnięto ceny produktu leczniczego Vizimpro, dostępne są prezentacje leku zawierające 30 tabletek powlekanych à 15, 30 i 45 mg. Ceny każdej z postaci są takie same i wynoszą 13 602,38 USD, co w przeliczeniu daje 54 145,63 PLN. Przeliczenia na walutę polską dokonano na podstawie kursów walut dostępnych na stronie NBP (stan na dzień 30.06.2020 r.).

Biorąc pod uwagę dawkowanie i planowany okres terapii odpowiadający zleceniu MZ (3 miesiące) do obliczeń przyjęto zużycie trzech opakowań Vizimpro, 45 mg, 30 tabletek powlekanych.

Koszt terapii

Koszt 3 miesięcy terapii wynosi:

- Ozymertynib
 - wg wniosku załączonego do zlecenia MZ: [REDAKTOWANE]
 - na podstawie danych z Obwieszczenia MZ: 78,25 tys. PLN brutto
- Dakomitynib
 - oszacowanie na podstawie danych z portalu drugs.com: 162,44 tys. PLN

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-miesięcznej terapii wynosi 78,25 tys. PLN brutto. Koszt ten jest [REDAKTOWANE] na podstawie Obwieszczenia MZ. Koszt terapii alternatywnej oszacowany na podstawie danych z portalu drugs.com jest [REDAKTOWANE]

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

Na podstawie odpowiedzi uzyskanej od ankietowanych ekspertów klinicznych liczebność populacji docelowej należy przyjąć na poziomie około 30-40 pacjentów rocznie. W analizie jako liczebność populacji docelowej przyjęto 35 osób.

Koszt 3 miesięcy terapii dla 35 osób wynosi:

- Ozymertynib
 - wg wniosku załączonego do zlecenia MZ: [REDAKTOWANE]
 - na podstawie danych z Obwieszczenia MZ: 2,74 mln PLN brutto
- Dakomitynib
 - oszacowanie na podstawie danych z portalu drugs.com: 5,69 mln PLN

Na podstawie przyjętych założeń oraz danych z wniosku załączonego do zlecenia MZ, koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 35 pacjentów przez 3 miesiące wyniesie: [REDACTED]. Według danych z obwieszczenia MZ koszty te wyniosą 2,74 mln PLN brutto.

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.

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

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

- PTOK 2019 – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (Polska)
- ESMO 2018/2019 – European Society for Medical Oncology (Europa)
- IASLC 2016 – International Association for the Study of Lung Cancer (międzynarodowe)

Przy opisie wytycznych skupiono się na leczeniu I linii chorych z NDRP z mutacją EGFR, ze szczególnym uwzględnieniem mutacji w eksonie 18. oraz z obecnością przerzutów do kręgosłupa. W żadnych wytycznych nie odniesiono się do mutacji EGFR w eksonie 18.

We wszystkich odnalezionych wytycznych klinicznych wskazano, iż u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją EGFR w pierwszej linii leczenia należy zastosować jeden z inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR (EGFR TKI). W polskich wytycznych (PTOK 2019) nie wskazano preferowanego inhibitora kinazy tyrozynowej EGFR. Ich skuteczność oceniono jako bardzo podobną, wskazano natomiast na różnice w profilu działań niepożądanych. Natomiast w pozostałych wytycznych zaleca się stosowanie erlotynibu, gefitynibu, afatynibu lub dakomitynibu, jednakże nie można wskazać jednego preferowanego EGFR TKI spośród obecnie dostępnych, a wybór terapii powinien być oparty na stanie pacjenta i dostępności danej terapii. Jedynie europejskie wytyczne (ESMO 2018/2019) wskazują, że u pacjentów z mutacją aktywującą w genie EGFR opcję terapeutyczną stanowi ozymertynib.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 08.06.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.900.2020.2.AB), odnośnie przygotowania opinii sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych 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 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 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 (c2155G>A); p.Gly719Cys (c.2155G>T) w eksonie 18 oraz opracowania nr OT.422.69.2020 pn. „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 Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych” data ukończenia 01.07.2020 r.