



Opinia nr 122/2020

z dnia 2 października 2020 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku

Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu:

rak gruczołowy płuca z przerzutami (ICD-10: C34.8) z mutacją w eksonie 20 genu EGFR [p.H773_V774insH (c2319_2320insCAC)] 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 z przerzutami (ICD-10: C34.8) z mutacją w eksonie 20 genu EGFR [p.H773_V774insH (c2319_2320insCAC)] w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, pod warunkiem stosowania u chorych z rakiem miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym, w stanie sprawności ogólnej wg WHO 0-2, bez współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym oraz czynnością układu krwiotwórczego, nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną charakterystyką produktu leczniczego Tagrisso.

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 z przerzutami (ICD-10: C34.8) z mutacją w eksonie 20 genu EGFR [p.H773_V774insH (c2319_2320insCAC)] w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, pod warunkiem stosowania u chorych z rakiem miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym, w stanie sprawności ogólnej wg WHO 0-2, bez współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym oraz czynnością układu krwiotwórczego, nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną charakterystyką produktu leczniczego Tagrisso.

Zlecenie dotyczy 75-letniej pacjentki z rozpoznaniem rak gruczołowy płuca z przerzutem do lewego nadnercza z mutacją w eksonie 20 genu EGFR [p.H773_V774insH (c2319_2320insCAC)], która od trzech miesięcy otrzymuje w I linii leczenia ozymertynib i wykazano obiektywną korzyść z zastosowanego leczenia.



Argumentem, który został wzięty pod uwagę jest historia dotychczasowego leczenia ozymertynibem i fakt, że na podstawie ocenianego wniosku miałyby być prowadzona kontynuacja leczenia, na które wydaje się, że pacjentka odpowiada.

Opierając się na załączonej do zlecenia MZ interpretacji klinicznej wydanej przez Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy przyjęto, że świadczeniobiorca wyczerpał wszystkie możliwe do zastosowania we wnioskowanym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.

W ramach analizy skuteczności stosowania ozymertynibu we wnioskowanej populacji nie odnaleziono dowodów z wyższych poziomów klasyfikacji, tj. przeglądów systematycznych, RCT dotyczących oceny efektywności klinicznej i bezpieczeństwa. Do analizy włączono jeden opis przypadku (Cai 2019). Po 2 miesiącach osiągnięto chorobę stabilną (wynik badania CT), zaś po 4,4 miesiącach odnotowano progresję. W badaniu nie przedstawiono danych dotyczących bezpieczeństwa.

Odnalezione rekomendacje kliniczne nie wyszczególniają leczenia ze względu na obecność specyficznych mutacji w poszczególnych eksonach. 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): afatynib, erlotynib, gefitynib (PTOK 2019, ESMO 2020, IASLC 2016), ozymertynib (PTOK 2019, ESMO 2020) lub dakomitynib (ESMO 2020). 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 lub 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 wytyczne europejskie (ESMO 2020) wskazują, że u pacjentów z obecną mutacją aktywującą w genie EGFR preferowaną opcją terapeutyczną w pierwszej linii stanowi ozymertynib. Do leczenia chorych z rozpoznaniem gruczolakoraka i obecnością aktywującej mutacji w genie EGFR odnoszą się wyłącznie wytyczne polskie, również wskazując na możliwość zastosowania u nich jednego z inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR pierwszej (erlotynib lub gefitynib) lub drugiej generacji (afatynib).

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak gruczolowy płuca z przerzutami (ICD-10: C34.8) z mutacją w eksonie 20 genu EGFR [p.H773_V774insH (c2319_2320insCAC)] 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. 2020 poz. 1398).

W załączniku do zlecenia MZ zawarte są dodatkowe informacje dotyczące pacjenta, dla którego wnioskowana jest oceniana terapia:

- 75-letnia pacjentka z rakiem niedrobnokomórkowym prawdopodobnie gruczolowym płuca prawego;
- „W dniu 1.06.2020 wydano wynik z Pracowni Wdrażania i Walidacji Molekularnych Technik Diagnostycznych Zakładu Onkologii Molekularnej i Translacyjnej Narodowego Instytutu

Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy: zidentyfikowano mutację insercja p.H773_V774insH (c2319_2320insCAC) w eksonie 20 genu EGFR.”;

- ALK ujemny CS IV B (cecha Mlb): „W tomografii komputerowej głowy, klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy uwidoczniło się progresję choroby nowotworowej (aktualnie cecha Mlb = przerzut do nadnercza zatem CS IV B).”;
- „Pacjentka dotychczas nie była leczona przyczynowo (onkologicznie) z powodu rozpoznanego raka niedrobnokomórkowego prawdopodobnie gruczołowego płuca (...).”;
- choroby towarzyszące: przewlekła obturacyjna choroba płuc kategorii A, hiperlipidemia mieszana, nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa stabilna, stan po polipektomii z jelita grubego w 2013 r., stan po strumektomii (1991 r.) z powodu wola guzowatego, żylaki podudzi, nikotynizm czynny 40 paczkolet, żółtaczkę zakaźną w 1973 roku w wywiadzie, guzki krwawnicze odbytu w wywiadzie, stan po obustronnym zabiegowym leczeniu zaćmy;
- „Stan sprawności wg ECOG=1. Nie stwierdzono istotnych nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, bez przeciwwskazań do leczenia onkologicznego.”

Dodatkowo pismem z dnia 10.09.2020 r. (data wpływu do Agencji 15.09.2020 r.) wnioskodawca wskazał, iż „(...) pacjentka rozpoczęła leczenie wnioskowanym lekiem ozymertynibem z powodu obawy o pogorszenie stanu zdrowia”. W przekazanej przez wnioskodawcę korespondencji nie wskazano daty rozpoczęcia terapii ozymertynibem przez pacjentkę, której dotyczy zlecenie MZ. Wraz z ww. pismem, wnioskodawca przekazał Agencji korespondencję pomiędzy wnioskodawcą a MZ dotyczącą przedmiotowego pacjenta: zawiadomienie przekazane przez MZ do wnioskodawcy dot. terminu rozpatrzenia wniosku (data pisma: 4.09.2020 r.). Ponadto wnioskodawca przedstawił informacje dotyczące przedmiotowego pacjenta z ostatniej wizyty (z dnia 9.09.2020 r.):

- „Bez typowych powikłań po osimertynie.”;
- „Przedmiotowo stan ogólny dobry, stan sprawności wg ECOG=1.”;
- „W badaniach dodatkowych bez istotnych nieprawidłowości.”;
- „W tomografii komputerowej głowy, klatki piersiowej i jamy brzusznej niewielka regresja guza, wg kryteriów RECIST 1.1 – SD=stabilizacja.”;
- „Pacjentka została zakwalifikowana do kontynuowania leczenia na kolejne 90 dni.”;
- Wyniki Rtg klp. PA + bok: „W porównaniu z badaniem z dnia 6.08.20 większe wydaje się ognisko zagęszczeń w polu środkowo-górnym prawym. Poza tym jak poprzednio.”;
- Tomografia – CT:
 - „CT klatki z kontrastem-jednofazowy; TK klp, jamy brzusznej i miednicy małej; opis badania wg kryteriów RECIST 1.1; badanie kontrolne; poprzednie badanie: 10.06.2020 r.”
 - „W lewym nadnerczu guzek zawierający elementy o niskiej gęstości, może być gruczolakiem, śr. 16 mm. Prawe nadnercze w normie. Nie uwidoczniło się zmian przerzutowych w narządach jamy brzusznej. Nie stwierdza się powiększonych węzłów chłonnych w jamie brzusznej i miednicy małej. Elementy kostne bez destrukcji.”
 - „wniosek: w granicach stabilizacji (SD).”

- CT głowy z kontrastem: „Nie uwidoczniło zmian przerzutowych w strukturach mózgowia ani w kościach czaszki, obraz bez dynamiki w porównaniu z badaniem poprzednim z dn. 18.05.2020. (...)”

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 (TKI EGFR I generacji) oraz afatynib (TKI EGFR II generacji). Należy podkreślić, że mutacja w eksonie 20 nie stanowi kryterium wyłączenia z wyżej wymienionego programu lekowego.

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Terminem rak płuca (kod C34 według klasyfikacji ICD-10) określa się raka tchawicy, oskrzeli (dróg oddechowych) i mięszu płucnego (pęcherzyków płucnych). 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 płuca (NDRP) – grupa nowotworów płuca rozpoznawana u 85% przypadków; drobnokomórkowego raka płuca (DRP) – nowotwory płuca rozpoznawane w 15% przypadków.

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, substytucja S768I w eksonie 20.

W przedmiotowym zleceniu oceniana jest insercja w eksonie 20: H773_V774insH (c2319_2320insCAC), której szacowana częstość występowania wśród mutacji EGFR waha się od 4 do 10%.

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 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.

Alternatywne technologie medyczne

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.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologią 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 powyższy zapis, odnalezione wytyczne kliniczne oraz informacje zawarte we wniosku dołączonym do zlecenia 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.

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

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). 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.

W związku z powyższym można uznać, że wskazanie wnioskowane zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

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:

- Cai 2019 – opis przypadku pacjenta z rakiem gruczołowym płuca w stadium IV, leczonego w ramach I linii ozymertynibem.

Skuteczność

Cai 2019

63-letnia, nigdy niepaląca Chinka w marcu 2017 r. zgłosiła się do kliniki onkologicznej z powodu chronicznego kaszlu. Tomografia komputerowa (CT) oraz pozytonowa tomografia emisyjna (PET-CT) wykazały obecność masy w lewym dolnym płacie, przerzuty do lewej opłucnej oraz lewostronny wysięk opłucnowy. U pacjentki zdiagnozowano raka gruczołowego płuca cT3N2M14 w stadium IV. Stwierdzono mutacje EGFR: insercje w eksonie 20: H773_V774insH, D770_N771insG, V769_D770insASV, D770_N771insSVD.

Pacjentka nie chciała poddać się chemioterapii. W marcu 2017 r. rozpoczęto terapię ozymertynibem, w dawce 80 mg. Po 2 miesiącach w badaniu CT stwierdzono, iż osiągnięto stabilną chorobę (SD). Po 4,4 mies. pacjentka odczuwała ucisk w klatce piersiowej. Stwierdzono progresję guza oraz masywny złośliwy wysięk w opłucnej, który okazał się gruczolakorakiem.

Przeprowadzony test sekwencjonowania nowej generacji (NGS) całego eksonu wskazywał, iż insercje w eksonie 20 były nadal obecne. Od końca sierpnia 2017 r. u pacjentki zastosowano afatynib (40 mg/d). Podczas leczenia, zmniejszył się rozmiar pierwotnego guza, a wysięk w opłucnej znacząco się zmniejszył. Ocena skuteczności wykazała chorobę stabilną. W marcu 2018 r., po 7,4 mies., zaobserwowano progresję choroby.

Bezpieczeństwo

W odnalezionym badaniu nie przedstawiono danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania przedmiotowej interwencji we wnioskowanej populacji.

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 odchyleń od normy w badaniach laboratoryjnych, a nie zgłaszanych zdarzeń niepożądanych): zmniejszenie liczby płytek krwi, zmniejszenie liczby leukocytów, zmniejszenie liczby limfocytów, zmniejszenie liczby neutrofilii.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie rejestracyjne dla produktu leczniczego Tagrisso (ozymertynib) 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 założyć, iż pozytywna ocena dotyczy również ocenianego wskazania.

W badaniu rejestracyjnym FLAURA wykazano skuteczność leku Tagrisso u pacjentów z mutacją EGFR (Exdel19 - delecja w eksonie 19 lub L858R - substytucja w eksonie 21 L858R). 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. Oczekuje się, że skuteczność ozymertynibu nie będzie mniejsza w innych mutacjach.

Ograniczenia analizy

Nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną (RCT, ang. *randomised controlled trial*), przez co wnioskowanie zostało oparte na badaniach stojących niżej w klasyfikacji badań naukowych, co zwiększa niepewność oszacowań i osłabia siłę wnioskowania.

Mała liczebność pacjentów we włączonych badaniach – jedyne odnalezione badanie to opis jednego przypadku.

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

Badania włączone do niniejszego opracowania obejmowały wyłącznie populację azjatycką, która może nie odpowiadać populacji polskiej.

Efektywność technologii alternatywnych

Nie dotyczy.

Ocena konkurencyjności cenowej

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania we wnioskowanym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych – zgodnie z zapisami ustawy o świadczeniach. Biorąc pod uwagę powyższy zapis, odnalezione wytyczne kliniczne oraz informacje zawarte we wniosku dołączonym do zlecenia MZ można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

W załączonym do zlecenia wniosku wskazano wartość brutto 3 miesięcy terapii ozymertynibem (90 tabletek, tj. 3 opakowania po 30 tabletek à 80 mg). Dawkowanie wg wniosku obejmuje 80 mg (tj. 1 tabletkę) podawane raz na dobę. Wnioskowany sposób dawkowania odpowiada dawkowaniu zalecanemu w ChPL. Wnioskowana liczba opakowań pokrywa zapotrzebowanie wynikające z przedstawionego w załączonym wniosku dawkowania w okresie 3 miesięcy terapii.

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ z dnia 24.08.2020 r. produkt leczniczy Tagrisso (ozymertynib) jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”. Zgodnie z aktualnym wykazem leków refundowanych dostępne są 2 prezentacje leku Tagrisso. Koszt za 1 mg ozymertynibu dla obu aktualnie refundowanych prezentacji leku Tagrisso jest jednakowy, w związku z czym w obliczeniach uwzględniono cenę za opakowanie jednostkowe prezentacji zgodnej z wnioskowaną (tabletki powlekane, 80 mg, 30 tabl.).

Koszt brutto terapii trwającej 3 miesiące dla jednego chorego:

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

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ, koszt 3-miesięcznej terapii wynosi [REDACTED] i jest [REDACTED] na podstawie Obwieszczenia MZ.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistych cen leków (w tym RSS).

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

Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono powyżej.

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 2020 – 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. 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): afatynib, erlotynib, gefitynib (PTOK 2019, ESMO 2020, IASLC 2016), ozymertynib (PTOK 2019, ESMO 2020) lub dakomitynib (ESMO 2020). 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 wytyczne europejskie (ESMO 2020) wskazują, że u pacjentów z obecną mutacją aktywującą w genie EGFR preferowaną opcją terapeutyczną w pierwszej linii stanowi ozymertynib.

Jedynie polskie wytyczne odnoszą się do leczenia chorych z rozpoznaniem gruczolaka i obecnością aktywującej mutacji w genie EGFR, również wskazując na możliwość zastosowania u nich jednego z inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR pierwszej (erlotynib lub gefitynib) lub drugiej generacji (afatynib).

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 04.09.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.1968.2020.2.SG), odnośnie przygotowania opinii sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak gruczolowy płuca z przerzutami (ICD-10: C34.8) z mutacją w eksonie 20 genu EGFR [p.H773_V774insH (c2319_2320insCAC)] 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. 2020 poz. 1398), w oparciu o Opinię Rady Przejrzystości nr 248/2020 z dnia 28 września 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 z przerzutami (ICD-10: C34.8) z mutacją w eksonie 20 genu EGFR [p.H773_V774insH (c2319_2320insCAC)] oraz przy wykorzystaniu opracowania nr OT.422.111.2020 pn. „Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca z przerzutami (ICD-10: C34.8) z mutacją w eksonie 20 genu EGFR [p.H773_V774insH (c2319_2320insCAC)]” data ukończenia 23.09.2020 r.