



## Opinia nr 139/2020

z dnia 30 października 2020 r.

### Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

#### w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34.8) z mutacją aktywującą L858R w eksonie 21 genu EGFR u pacjentów z tamponadą serca 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 (ICD-10: C34.8) z mutacją aktywującą L858R w eksonie 21 genu EGFR u pacjentów z tamponadą serca 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 Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD 10: C34.8) z mutacją aktywującą L858R w eksonie 21 genu EGFR u pacjentów z tamponadą serca w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Wniosek dotyczy pacjenta z rozpoznaniem rakiem gruczołowym płuca, u którego po pięciu latach od interwencji chirurgicznej rozpoznano wznowę z rozsiewem do węzłów chłonnych i kości. Pacjent był hospitalizowany z powodu płynu w worku osierdziowym zagrażającym tamponadą serca. W płynie pobranym z jamy osierdzia stwierdzono obecność komórek raka gruczołowego płuca. W badaniu genetycznym stwierdzono obecność mutacji L858R w eksonie 21 genu EGFR. Pacjent nie mógł zostać zakwalifikowany do programu lekowego B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”. U pacjenta rozpoczęto terapię Tagrisso w pierwszej linii leczenia systemowego i zaobserwowano regresję zmian w skali RECIST 1.1.

Ocenę efektywności klinicznej przeprowadzono na podstawie RCT FLAURA w oparciu o wyniki przedstawione w metaanalizie HUANG oraz publikacji Ramalingam 2019. Mediana przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) w subpopulacji pacjentów z mutacją L858R w grupie stosującej ozymertynib (OSI) znajdowała się pomiędzy 30 a 33 miesiące. Mediana czasu



przeżycia wolnego od progresji (PFS, ang. *progression-free survival*) w subpopulacji pacjentów z mutacją L858R w grupie OSI wyniosła 14,4 mies. (95%CI: 11,1-18,9).

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: afatynib, erlotynib, gefitynib (PTOK 2019, ESMO 2020, IASLC 2016), ozymertynib (PTOK 2019, ESMO 2020) lub dakomitynib (ESMO 2020).

Biorąc pod uwagę potencjalne korzyści wynikające z zastosowania leczenia oraz brak u świadczeniobiorcy możliwych do zastosowania we wnioskowanym wskazaniu dostępnych technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych, zasadnym jest zapewnienie finansowania terapii ozymertynibem w ocenianym wskazaniu w ramach RDTL.

### **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 (ICD-10: C34.8) z mutacją aktywującą L858R w eksonie 21 genu EGFR u pacjentów z tamponadą serca 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).

We wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące przebiegu leczenia w populacji docelowej:

„Pacjent lat 60 po resekcji płata górnego płuca lewego z limfadenektomią śródpiersia z powodu raka gruczołowego pT2aN0 w 2015 r. W kwietniu 2020 chory hospitalizowany z powodu płynu w worku osierdziowym zagrażającym tamponadą, wykonano drenaż jamy osierdza. W wykonanym badaniu cytologicznym płynu stwierdzono komórki raka gruczołowego płuca. W badaniu genetycznym obecna mutacja aktywująca - L858R w eksonie 21 genu EGFR. W badaniu PET-CT: metabolizm w węzłach chłonnych śródpiersia i wnęki i prawego płuca może odpowiadać zmianom rozrostowym.

Ze względu na ryzyko pogorszenia się stanu pacjenta z tamponadą serca, biorąc pod uwagę profil bezpieczeństwa wnioskowanej terapii, podjęto decyzję o rozpoczęciu leczenia lekiem Tagrisso. W dniu 13 sierpnia 2020 r. wykonano Tomografię Komputerową, która potwierdziła skuteczność leczenia – uzyskano regresję zmian w skali RECIST 1.1.”

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 zgodnie z zapisami w/w programu lekowego występowanie mutacji L858R w eksonie 21 genu EGFR u pacjentów z tamponadą serca nie stanowi przeciwwskazania do zastosowania erlotynibu, gefitynibu lub afatynibu w ramach pierwszej linii leczenia.

Minister Zdrowia pismem PLD.4530.1922.2020.3.AB z dnia 22 października 2020 przekazał informację, że pacjent nie może zostać zakwalifikowany do programu lekowego B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”.

## **Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego**

Terminem rak płuca 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 cztery typy histologiczne, w tym rak gruczołowy. 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) oraz drobnokomórkowego raka płuc (DRP).

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). W przedmiotowym zleceniu oceniana jest substytucja L858R w eksonie 21, której szacowana częstość występowania wśród mutacji EGFR wynosi około 40-45% wszystkich mutacji.

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%. 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.

U pacjenta, którego dotyczy wniosek załączony do zlecenia, wskazano również występowanie tamponady serca. Jest to upośledzenie napełniania jam serca wskutek wzrostu ciśnienia w osierdziu w wyniku obecności w nim płynu. Powoduje zmniejszenie rzutu serca i jest stanem zagrożenia życia wymagającym pilnej interwencji.

## **Alternatywne technologie medyczne**

Odnalezione wytyczne kliniczne jako terapie możliwe do zastosowania w pierwszej linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca wymieniają afatynib, erlotynib, gefitynib (PTOK 2019, ESMO 2020, IASLC 2016), ozymertynib (PTOK 2019, ESMO 2020) lub dakomitynib (ESMO 2020).

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 (TKI EGFR II generacji) nie jest obecnie refundowany w Polsce, natomiast należy mieć na uwadze, że należy do tej samej grupy terapeutycznej i ma ten sam mechanizm działania, co substancje czynne refundowane w ocenianym wskazaniu (TKI EGFR II generacji), tj. afatynib.

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 oraz odnalezione wytyczne kliniczne 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 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

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 przeglądu systematycznego odnaleziono publikację Huang 2019 – przegląd systematyczny z metaanalizą dotyczący porównania ozymertynibu z innymi EGFR-TKI/chemioterapią u pacjentów z zaawansowanym rakiem niedrobnokomórkowym z obecnością mutacji w genie EGFR (w tym z mutacją L858R).

Dodatkowo zdecydowano się włączyć badanie FLAURA, na które powołano się we wniosku dołączonym do zlecenia MZ. Badanie FLAURA jest badaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Tagrisso – badanie randomizowane (RCT), w którym porównywano stosowanie ozymertynibu w pierwszej linii leczenia u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym NDRP, niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego z zamiarem wyleczenia lub do radioterapii bądź z uogólnionym NDRP z obecnością mutacji w genie kodującym EGFR (w tym z mutacją L858R), względem standardowych EGFR-TKI, pierwszej generacji – gefitynibu lub erlotynibu. Badanie opisano w odnalezionych w ramach wyszukiwania do niniejszego opracowania publikacjach Ramalingam 2019, Soria 2018 i Cho 2019, jednakże w publikacji Cho 2019 opisano wyniki wyłącznie dla subpopulacji azjatyckiej, w związku z tym w niniejszym opracowaniu odstąpiono od przedstawienia ich.

Poniżej przedstawiono wyłącznie wyniki badania FLAURA odnoszące się do subpopulacji pacjentów z mutacją L858R.

### Skuteczność

#### Przegląd systematyczny Huang 2019

Do przeglądu włączono 6 badań (1 433 pacjentów), spośród nich 3 dotyczyły pacjentów z mutacją L858R lub Ex19del:

- Soria 2018 (badanie FLAURA): ozymertynib (OSI, n = 279) vs gefitynib/erlotynib (GEF/ERL, n = 277);
- Reungwetwattana 2018: OSI (n = 61) vs GEF/ERL (n = 67);
- Ohe 2018 OSI (n = 65) vs GEF/ERL (n = 55).

Na podstawie Soria 2018 (badanie FLAURA) wykazano, że w subpopulacji z mutacją L858R stosowanie ozymertynibu zamiast komparatora wiązało się większą szansą uzyskania dłuższego PFS (HR 0,51; 95%CI: 0,36-0,71).

#### Badanie FLAURA

Przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*) w subpopulacji pacjentów z mutacją L858R w grupie OSI było zbliżone do OS w grupie GEF/ERL: HR 1,00; 95%CI: 0,71-1,40; p = NS (Ramalingam 2019). Zgodnie z danymi odczytanymi z wykresu S2/D, 50% pacjentów (52 chorych z grupy Tagrisso) żyło w 30 miesiącu badania (Ramalingam 2019 – suplement).

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS, ang. *progression-free survival*) w subpopulacji pacjentów z mutacją L858R w grupie OSI wyniosła 14,4 mies. (95% CI: 11,1-18,9), natomiast w grupie GEF/ERL 9,5 mies. (95% CI: 8,1-11,0). Różnica była istotna statystycznie: HR 0,51; 95%CI: 0,36-0,71; p < 0,001 (Soria 2018 – suplement).

#### *Bezpieczeństwo*

##### Badanie FLAURA na podstawie Ramalingam 2019

W badaniu FLAURA wyniki odnoszące się do bezpieczeństwa stosowania ozymertynibu przedstawiono dla populacji ogólnej badania, bez wyszczególnienia dla subpopulacji pacjentów z mutacją L858R.

W obu grupach niemal u wszystkich pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane (AE, ang. *adverse events*). W grupie stosującej ozymertynib najczęstszymi AE (występującymi u  $\geq 20\%$  pacjentów) były: biegunka, wysypka lub trądzik, zmiany na paznokciach, sucha skóra, zapalenie jamy ustnej, zmniejszenie apetytu, kaszel oraz nudności. Natomiast w grupie kontrolnej (GEF/ERL) najczęstszymi AE (występującymi u  $\geq 20\%$  pacjentów) były: biegunka, wysypka lub trądzik, zmiany na paznokciach, sucha skóra, zapalenie jamy ustnej, zmniejszenie apetytu, nudności oraz wzrost aminotransferazy asparaginianowej.

Ogółem AE wystąpiły u 98% pacjentów w grupie OSI i 98% w grupie GEF/ERL. AE trzeciego stopnia wystąpiły u 30% pacjentów w grupie OSI i 37% w grupie GEF/ERL.

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

W związku z wskazanym w przedmiotowym zleceniu MZ stanem analizowanego pacjenta (tamponada serca) poniżej przedstawiono również wymienione w ChPL Tagrisso powiązane z układem krążenia specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania leku.

#### Wydłużenie odstępu QTc

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Tagrisso może wystąpić wydłużenie odstępu QTc. Wydłużenie odstępu QTc może prowadzić do zwiększenia ryzyka wystąpienia tachyarytmii komorowych (np. *torsade de pointes*) lub nagłego zgonu. W badaniach AURAex lub AURA2 nie zgłaszano występowania u pacjentów jakichkolwiek incydentów arytmii. Pacjenci z klinicznie istotnymi zaburzeniami rytmu i przewodzenia stwierdzonymi na podstawie spoczynkowych zapisów elektrokardiograficznych (EKG) (np. z odstępem QTc powyżej 470 ms) byli wykluczeni z udziału w tych badaniach.

O ile to możliwe, należy unikać stosowania ozymertynibu u pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT. Należy rozważyć okresowe monitorowanie z wykonywaniem zapisów elektrokardiograficznych (EKG) oraz oznaczeń stężeń elektrolitów u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, zaburzeniami gospodarki elektrolitowej, a także u tych pacjentów, którzy przyjmują produkty lecznicze, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QTc. Należy wstrzymać stosowanie u pacjentów, u których dojdzie do wydłużenia odstępu QTc powyżej 500 ms w co najmniej 2 odrębnych badaniach EKG do czasu powrotu odstępu QTc do wartości mniejszej niż 481 ms lub do powrotu odstępu QTc do wartości wyjściowej, jeżeli odstęp QTc wynosi 481 ms lub więcej, a następnie należy wznowić stosowanie produktu leczniczego TAGRISSO w zmniejszonej dawce zgodnie z instrukcjami podanymi w Tabeli 1. Należy trwale zaprzestać stosowania ozymertynibu u pacjentów, u których nastąpi wydłużenie odstępu QTc w połączeniu z którymkolwiek spośród następujących zaburzeń: *torsade de pointes*, polimorficzny częstoskurcz komorowy, objawy ciężkich zaburzeń rytmu serca.

#### Zmiany kurczliwości serca

W badaniach klinicznych, u pacjentów leczonych lekiem Tagrisso, u których wykonano pomiar frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF, ang. *left ventricular ejection fraction*) w warunkach wyjściowych oraz co najmniej jeden pomiar kontrolny, zmniejszenie LVEF o 10% lub większe oraz zmniejszenie do mniej niż 50% występowały u 4,0% pacjentów (26/655). Na podstawie dostępnych danych z badań klinicznych nie jest możliwe ustalenie związku przyczynowo-skutkowego między wpływem na zmiany kurczliwości serca a produktem leczniczym Tagrisso. U pacjentów z kardiologicznymi czynnikami ryzyka oraz z zaburzeniami, które mogą wpływać na LVEF, należy rozważyć prowadzenie monitorowania czynności serca, w tym pomiary LVEF w warunkach wyjściowych oraz w trakcie leczenia. U pacjentów, u których wystąpią istotne objawy przedmiotowe lub podmiotowe ze strony serca podczas leczenia, należy rozważyć prowadzenie monitorowania czynności serca, w tym pomiary LVEF.

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

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w przedmiotowym wskazaniu, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

### Ograniczenia analizy

Nie odnaleziono dowodów naukowych oceniających wnioskowaną technologię medyczną – w żadnej z odnalezionych publikacji nie odnoszono się do populacji pacjentów z tamponadą serca.

Nie odnaleziono dowodów naukowych porównujących technologię wnioskowaną z technologią alternatywną, tj. dakomitynibem.

W przeglądzie systematycznym Huang 2019 wyniki dotyczące pacjentów z mutacją L858R przedstawiono jedynie w odniesieniu do PFS, były to wyniki oparte na 1 badaniu (FLAURA).

Przegląd systematyczny Huand 2019 został oceniony wg skali AMSTAR II jako przegląd niskiej jakości. Przegląd oceniony jako „niskiej jakości” charakteryzuje się jedną krytyczną wadą z lub bez krytycznych ograniczeń. Przegląd niskiej jakości może nie zawierać dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań w przedmiotowym problemie decyzyjnym.

Analizę wyników skuteczności w badaniu FLAURA przeprowadzono w populacji FAS (ang. *full analysis set*), która jest mniej wiarygodna od oceny w populacji ITT (ang. *intention to treat*).

Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa terapii raportowane w grupie kontrolnej badania FLAURA przedstawiono łącznie dla obu preparatów EGFR-TKI tj. gefitynibu i erlotynibu.

W badaniu FLAURA wyniki bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji ogólnej.

Brak dowodów naukowych pozwalających na długoterminową ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ozymertynibu.

W żadnym badaniu nie oceniano jakości życia pacjentów.

Nie odnaleziono danych na temat wpływu terapii na ryzyko wystąpienia tamponady serca.

### Efektywność technologii alternatywnych

Efektywność kliniczną dakomitynibu przedstawiono na podstawie ChPL Vizimpro (dakomitynib). Należy jednak zauważyć, iż zarówno rekomendacje w wytycznych ESMO 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 21.). 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, wieloośrodkowym badaniu otwartym III fazy z randomizacją.

U pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej dakomitynib wykazano statystycznie istotne wydłużenie PFS według niezależnej centralnej oceny radiologicznej (IRC, ang. *independent radiology central*), 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) (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 stwierdzone wydłużenie OS było statystycznie istotne.

## 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 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 á 80 mg). Dawkowanie wg wniosku obejmuje „1 x 80 mg na dobę”. Rak gruczołowy płuca z mutacją EGFR w eksonie 21 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.

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 następujące prezentacje leku: Vizimpro (dakomitynib), 30 tabletek powlekanych, dawki 15 mg, 30 mg oraz 45 mg. Ceny każdej z postaci są takie same i wynoszą 13 602,38 USD, co daje 52 098,48 PLN. Przeliczenia na walutę polską dokonano na podstawie aktualnych kursów walut dostępnych na stronie NBP (dane na dzień 14.10.2020 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.

### Porównanie kosztów

Koszt brutto terapii trwającej 3 miesiące dla jednego chorego:

- Tagrisso (ozymertynib)
  - według Obwieszczenia MZ: 78 246,00 PLN brutto
  - według ocenianego zlecenia MZ: ██████████
- Vizimpro (dakomitynib)
  - według portalu drugs.com: 156 295,43 PLN brutto

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcy terapii produktem leczniczym Tagrisso (ozymertynib) dla 1 pacjenta wynosi ██████████ i jest ██████████ koszt oszacowany na podstawie obwieszczenia MZ oraz ██████████ koszt technologii alternatywnej.

Powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistych cen leków (w tym ewentualnego RSS).



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

Ze względu na brak danych nie jest możliwe precyzyjne oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Koszty ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL dla 1 pacjenta przedstawiono powyżej.

### **Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii**

W toku prac analitycznych 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 gruczolakoraka 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 29.09.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.1922.2020.1.AB), odnośnie przygotowania opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak gruczolowy płuca (ICD 10: C34.8) z mutacją aktywującą L858R w eksonie 21 genu EGFR u pacjentów z tamponadą serca 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), Opinii Rady Przejrzystości nr 282/2020 z dnia 26 października 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak gruczolowy płuca (ICD-10: C34.8) z mutacją aktywującą L858R w eksonie 21 genu EGFR u pacjentów z tamponadą serca oraz opracowania nr OT.422.127.2020 pn. „Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak gruczolowy płuca (ICD-10: C34.8) z mutacją aktywującą L858R w eksonie 21 genu EGFR u pacjentów z tamponadą serca. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych” data ukończenia 21.10.2020 r.