



## Opinia nr 141/2020

z dnia 4 listopada 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 L861Q w eksonie 21 genu EGFR 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 L861Q w eksonie 21 genu EGFR 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 L861Q w eksonie 21 genu EGFR w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Wniosek dotyczy pacjentki z rozpoznaniem rakiem gruczołowym płuca w stadium IV, u której zidentyfikowano mutację L861Q w genie kodującym EGFR. Pacjentka dotychczas nie otrzymywała leczenia systemowego, a zatem ozymertynib miałby w ramach RDTL zostać podany w pierwszej linii leczenia.

Ocenę efektywności klinicznej przeprowadzono na podstawie dwóch jednoramiennych badań bez zaślepienia, Cho 2019 oraz Park 2020. W badaniu Cho 2019 w podgrupie pacjentów z mutacją L861Q ORR wystąpił u 7 na 9 pacjentów (78%, 95%CI: 44-100), natomiast mediana PFS wynosiła 15,2 miesiąca (95%CI: 1,3-29,1).

Odnalezione rekomendacje kliniczne nie wyszczególniają leczenia ze względu na obecność specyficznych mutacji w poszczególnych eksonach. We wszystkich odnalezionych wytycznych klinicznych wskazuje się ozymertynib jako opcję terapeutyczną u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją EGFR w pierwszej linii leczenia (PTOK 2019, ESMO 2020).



Biorąc pod uwagę potencjalne korzyści wynikające z zastosowania leczenia oraz przy założeniu, że spełniony jest ustawowy warunek wyczerpania u świadczeniobiorcy wszystkich możliwych do zastosowania we wnioskowanym wskazaniu dostępnych technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych, zapewnienie finansowania terapii ozymertynibem w ocenianej populacji w ramach RDTL jest zasadne.

### **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 L861Q w eksonie 21 genu EGFR 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 z późn. zm.).

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

*„50-letnia kobieta, dotychczas zdrowa (...), w bardzo dobrym stopniu sprawności (ECOG 0). Diagnozowana z 08.2020 z powodu suchego kaszlu utrzymującego się od kilku tygodni.*

*W badaniu PET-TK uwidoczniono guz płuca lewego (SUV 7,2) z guzkami satelitarnymi oraz zmiany osteolityczne w kręgach Th1-2, L2. W badaniach laboratoryjnych – bez nieprawidłowości.*

*Udokumentowano obecność mutacji aktywującej w eksonie 21 genu EGFR – mutacja rzadka L861Q. Nie stwierdzono innych zaburzeń molekularnych.*

*Chora dotychczas nie otrzymywała leczenia systemowego. Pozostaje w bardzo dobrym stanie ogólnym, neguje istotne klinicznie objawy. Utrzymuje się suchy kaszel G1 według CTCAE.”*

Ponadto, w ramach informacji dodatkowych przekazanych wraz ze zleceniem MZ przedstawiono zarejestrowane wskazania do stosowania produktu leczniczego Tagrisso (ozymertynib). Wskazano, iż: „zasadność niniejszego wniosku o pokrycie kosztów terapii ozymertynibem – lekiem zarejestrowanym (m.in.) w 1. linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z mutacją aktywującą EGFR, lecz w Polsce nieobjętym refundacją w tym wskazaniu klinicznym, jest oparta na wynikach badania rejestracyjnego” oraz przedstawiono wyniki tego badania (badanie rejestracyjne FLAURA).

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/w programie lekowym. Warto zaznaczyć, że obecność mutacji L861Q w eksonie 21 genu EGFR nie stanowi przeciwwskazania do zastosowania erlotynibu, gefitynibu lub afatynibu w ramach pierwszej linii leczenia w ramach programu lekowego B.6.

### **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. W przedmiotowym zleceniu oceniana jest substytucja L861Q w eksonie 21 – częstość występowania tej mutacji waha się od 2% do 5%.

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 doszczętej 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.

### **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.

Rejestracja przez EMA produktu leczniczego Tagrisso w leczeniu I linii NDRP została oparta na badaniu FLAURA, porównującym skuteczność ozymertynybu do TKI EGFR I generacji (erlotynybu/gefitynybu). 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).

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

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono następujące dowody naukowe:

- Cho 2019 – jednoramienne badanie II fazy, open-label; populację stanowili dorośli pacjenci z histologicznie potwierdzonym przerzutowym lub nawrotowym NSCLC z mutacjami innymi niż: delecje L858R i T790M w eksonie 19 lub insercje w eksonie 20 (N = 36); interwencją był ozymertynib w dawce 80mg/dzień w pierwszej linii leczenia; ocenianymi punktami końcowymi były m.in. ORR (odsetek odpowiedzi obiektywnych; ang. *objective response rate*) i PFS (przeżycie wolne od progresji, ang. *progression-free survival*).
- Park 2020 – jednoramienne badanie II fazy, open-label; populację stanowili dorośli pacjenci z histologicznym lub cytologicznym rozpoznaniem nawrotowego lub przerzutowego NSCLC z mutacjami: ex19del, L858R, L861Q, G719X (N = 19, w tym n = 7 z mutacją L858R/L861Q); interwencją był ozymertynib w dawce 80mg/dzień w pierwszej linii leczenia; dla grupy L858R/L861Q przedstawiono wyniki dla punktu końcowego ORR.

#### *Skuteczność*

##### Cho 2019

W badaniu Cho 2019 w podgrupie pacjentów z mutacją L861Q (n = 9) ORR wystąpił u 7 na 9 pacjentów (78%, 95%CI: 44-100), natomiast mediana PFS wynosiła 15,2 miesiąca (95%CI: 1,3-29,1).

##### Park 2020

W badaniu Park 2020 w podgrupie pacjentów z mutacjami L858R/L861Q (n = 7), ORR wystąpił u 3 na 7 pacjentów (43%).

#### *Bezpieczeństwo*

W odnalezionych badaniach 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 odchyłeń 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 wnioskowane. 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.

#### *Ograniczenia analizy*

Brak dowodów naukowych pozwalających na porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ozymertynibu i komparatora (dakomitynibu).

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

W odnalezionych badaniach brała udział w 100% populacja azjatycka (Korea), w związku z czym wnioskowanie na podstawie tych badań o skuteczności Tagrisso w populacji kaukaskiej jest ograniczone.

W badaniu Park 2020 przedstawiono łącznie wyniki dla pacjentów z mutacjami L858R/L861Q.

W obu uwzględnionych badaniach wyniki dla pacjentów z mutacją L861Q zostały przedstawione jedynie dla wybranych PK: ORR (Cho 2019, Park 2020) i PFS (Cho 2019).

W żadnym 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 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, wielośrodkowym 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 à 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.

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ (z dnia 21.10.2020 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. 21.10.2020 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; oraz 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 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)
- Scodes 2020 – opinia panelu ekspertów (Włochy)

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).

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

*/dokument podpisany elektronicznie/*

### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 5.10.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.2924.2020.1.AB), odnośnie przygotowania opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34.8) z mutacją aktywującą L861Q w eksonie 21 genu EGFR 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 z późn. zm.), Opinii Rady Przejrzystości nr 290/2020 z dnia 2 listopada 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 (ICD-10: C34.8) z mutacją aktywującą L861Q w eksonie 21 genu EGFR oraz opracowania nr OT.422.128.2020 pn. „Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34.8) z mutacją aktywującą L861Q w eksonie 21 genu EGFR. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych” data ukończenia 28.10.2020 r.