



Opinia nr 88/2020

z dnia 5 sierpnia 2020 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca w stadium IV (ICD-10: C34.8) z obecnością mutacji c2307-2308 ins GCCAGCGTG 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 gruczołowy płuca w stadium IV (ICD-10: C34.8) z obecnością mutacji c2307-2308 ins GCCAGCGTG 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 gruczołowy płuca w stadium IV (ICD-10: C34.8) z obecnością mutacji c2307-2308 ins GCCAGCGTG w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Zgodnie z otrzymanym zleceniem oceniana technologia miałaby być zastosowana u pacjentów w IV stadium zaawansowania raka gruczołowego płuca w ramach I linii leczenia.

W ramach analizy skuteczności stosowania ozymertynibu we wnioskowanej populacji nie odnaleziono dowodów z wyższych poziomów klasyfikacji, tj. przeglądów systematycznych, RCT lub badań obserwacyjnych 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 ramach informacji dodatkowych przedstawiono badanie retrospektywne (Qin 2020) dotyczące odpowiedzi na inhibitory EGFR u pacjentów z rakiem płuc, z insercjami w eksonie 20. W grupie stosującej ozymertynib ogólną odpowiedź na leczenie osiągnięto u 3 z 18 pacjentów. W żadnym z włączonych badań 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). 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 europejskie wytyczne (ESMO 2018/2019) wskazują, że u pacjentów z mutacją aktywującą w genie EGFR opcję terapeutyczną 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).

Pacjent, którego dotyczy wniosek, nie był dotychczas leczony systemowo i miałby otrzymać ozymertynib w ramach pierwszej linii leczenia. Obecność mutacji w eksonie 20 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 gruczolowy płuca w stadium IV (ICD-10: C 34.8) z obecnością mutacji c2307-2308 ins GCCAGCGTG 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: „planowane jest zastosowanie leku w ramach I linii leczenia – pacjent dotychczas nieleczony systemowo”.

Ponadto, dnia 8.07.2020 r. drogą mailową przekazano od MZ opinię Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie chorób płuc, dotyczącą niniejszego zlecenia MZ: „Chora lat 41 z rakiem gruczolowym w stopniu IV z rzadką mutacją w genie EGFR (insercja 9 par zasad w eksonie 20). Pacjentka obecnie w dobrym stanie ogólnym. ECOG 0. Dotychczas nie leczona systemowo. W badaniach klinicznych stwierdzono brak skuteczności inhibitorów EGFR I generacji w przypadku występowania insercji w eksonie 20. Wobec wykazanej w badaniach skuteczności ozymertynibu w przypadku rzadkich mutacji w genie EGFR w mojej ocenie wskazane jest leczenie tym właśnie preparatem.” W piśmie nie podano danych źródłowych przytaczanych danych dotyczących braku skuteczności inhibitorów EGFR I generacji w przypadku występowania insercji w eksonie 20, w związku z czym weryfikacja informacji odnośnie do badań klinicznych nie była możliwa.

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. 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 płuc (NDRP) – grupa nowotworów płuca rozpoznawana u 85% przypadków; drobnokomórkowego raka płuc (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.

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

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

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.

Ponadto, w ramach wyszukiwania niesystematycznego zidentyfikowano jedną publikację – Qin 2020. Opisano w niej retrospektywne badanie dotyczące odpowiedzi na inhibitory EGFR u pacjentów z rakiem płuc, z insercjami w eksonie 20. W publikacji nie przedstawiono osobnych wyników dla populacji stosującej ozymertynib w I linii leczenia, jednakże wskazano wnioski autorów badania dotyczące skuteczności ozymertynib w I linii leczenia w zależności od obecności poszczególnych mutacji w eksonie 20.

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.

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.

Informacja dodatkowa: Qin 2020

W publikacji Qin 2020 opisano retrospektywne badanie, obejmujące chińskich pacjentów z rakiem płuc, u których stwierdzono insercje w eksonie 20 (najczęściej: p.A767_V769dup i p.S768_D770dup). Liczba pacjentów wyniosła ogółem 547 osób, z czego pacjentów z rakiem gruczołowym było 77,9%, 65 pacjentów było leczonych TKI, a u 22 pacjentów (4%) zastosowano ozymertynib.

W grupie pacjentów stosujących ozymertynib ogólną odpowiedź na leczenie (ORR, ang. *overall response rate*) osiągnęło 3/18 (16,7%) pacjentów, natomiast wskaźnik kontroli choroby (DCR, ang. *disease control rate*, odsetek pacjentów, u których guz był stabilny lub uległ zmniejszeniu) stwierdzono u 7/18 (38,9%) pacjentów.

Według autorów badania, skuteczność stosowania ozymertynibu w ramach I linii leczenia jest ograniczona do mutacji: p.H773_V774insAH, p.N771_P772insL oraz p.S768_D770dup, które nie dotyczą populacji ocenianej.

Spośród 65 pacjentów otrzymujących TKI, wskaźnik ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) był niski u pacjentów otrzymujących TKI I generacji (erlotynib/gefitynib/ikotynib: ORR = 12,8% pacjentów) oraz stosujących afatynib (11,1%), natomiast wyższy u pacjentów otrzymujących terapię ozymertynibem (16,7%) czy poziotynibem (16,7%).

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 odchyień 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 wskazania ocenianego w niniejszym raporcie.

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.

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

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

W żadnym badaniu nie oceniano jakości badań.

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 20.). 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 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 we wnioskowanym 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 tabletkę po 80 mg raz na dobę”.

Rak gruczołowy płuca z mutacją EGFR w eksonie 20 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)”. 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.).

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 brutto terapii trwającej 3 miesiące dla jednego chorego:

- Tagrisso (ozymertynib)
 - według Obwieszczenia MZ: 78 246,00 PLN brutto
 - według ocenianego zlecenia MZ: [REDAKTOWANE]
- Vizimpro (dakomitynib)
 - według danych z portalu drugs.com: 162 436,90 PLN

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

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 2014 – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (Polska)
- ESMO 2019 – 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). 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 europejskie wytyczne (ESMO 2018/2019) wskazują, że u pacjentów z mutacją aktywującą w genie EGFR opcję terapeutyczną 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).

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 06.07.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.1655.2020.3.AK), odnośnie przygotowania opinii sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca w stadium IV (ICD-10: C34.8) z obecnością mutacji c2307-2308 ins GCCAGCGTG 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 189/2020 z dnia 5 sierpnia 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 w stadium IV (ICD-10: C34.8) z obecnością mutacji c2307-2308 ins GCCAGCGTG oraz opracowania nr OT.422.78.2020 pn. „Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca w stadium IV (ICD-10: C34.8) z obecnością mutacji c2307-2308 ins GCCAGCGTG. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych” data ukończenia 29.07.2020 r.