



**Opinia nr 55/2020**

**z dnia 25 maja 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) z mutacją T790M w genie EGFR w III i kolejnej linii  
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) z mutacją T790M w genie EGFR w III i kolejnej linii w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych pod warunkiem uwzględnienia poniższych kryteriów klinicznych.

**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 (ICD 10: C34) z mutacją T790M w genie EGFR w III i kolejnej linii w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, pod warunkiem stosowania u chorych w stanie sprawności ogólnej WHO 0-2, bez współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych paliatywnie oraz z czynnością układu krwiotwórczego, nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną charakterystyką produktu leczniczego Tagrisso.

Jednocześnie Prezes Agencji zwraca uwagę na konieczność monitorowania i ewaluacji efektów leczenia w ocenianym wskazaniu. Mając na względzie dobro chorego oraz niepewność oszacowań wyników dostępnych badań w każdym przypadku należy sprawdzić efekt użycia leku i porównać z wynikami dostępnych badań.

Ponadto, zastosowanie ozymertynibu w ocenianym wskazaniu może skutkować próbami użycia leku w przypadkach innych mutacji, co ma znaczenie przy wielkości populacji, w której ozymertynib miałby być stosowany i która występuje poza programem lekowym.

Pacjent, którego dotyczy wniosek, miałby otrzymać ozymertynib w ramach trzeciej linii leczenia, zaś w ramach wcześniejszej terapii otrzymał w pierwszej linii EGFR TKI I generacji:



erlotynib; zaś w drugiej linii CHT: cisplatyna+winorelbina. Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi (ESMO 2019, IASLC 2016 i PTOK 2019) ozymertynib jest zalecany jako leczenie drugiej linii u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR uprzednio leczonych inhibitorami EGFR pierwszej lub drugiej generacji. Żadna z odnalezionych rekomendacji klinicznych nie precyzuje postępowania w trzeciej i dalszych liniach leczenia u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR.

Mając na względzie stanowisko Rady Przejrzystości zasadne jest użycie leku w ww. wskazaniu przy jednoczesnym uwzględnieniu kryteriów klinicznych, tj. stan sprawności ogólnej WHO 0-2, bez współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych paliatywnie oraz czynność układu krwiotwórczego, nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną charakterystyką produktu leczniczego Tagrisso.

W ramach analizy skuteczności klinicznej ozymertynibu odnaleziono publikacje, które obejmowały grupy chorych o charakterystyce klinicznej, zbliżonej do opisanej we wniosku. Spośród 411 pacjentów objętych analizą, 282 chorych otrzymało OZM w co najmniej III linii. Zebrane dowody naukowe sugerują równoważność efektów uzyskiwanych w stosowaniu ozymertynibu w trzeciej i kolejnych liniach farmakoterapii w porównaniu z linią drugą u pacjentów z rozpoznaniem raka gruczołowy płuca z potwierdzoną mutacją T790M w genie EGFR.

Należy jednak podkreślić, że stosowanie ozymertynibu w III i kolejnych liniach powinno być sytuacją wyjątkową, która wynika z indywidualnej i nietypowej historii pacjenta. U większości chorych ozymertynib powinien być stosowany w II linii leczenia, zgodnie z zapisami programu lekowego.

### **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) z mutacją T790M w genie EGFR w III i kolejnej linii 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: „Pacjentka z rozpoznaniem zaawansowanego gruczołowego raka płuc z rozsiewem do wątroby i jajnika. Obecna mutacja T790M w genie kodującym EGFR. Przebieg leczenia: I linia leczenia: erlotynib – 12 cykli; II linia leczenia: chemioterapia w schemacie cisplatyna z winorelbina – 4 cykle. Chorej nie można zakwalifikować do leczenia ozymertynibem w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” z uwagi na przebycie przez chorą dwóch linii leczenia systemowego”.

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

Pierwotny rak płuca jest nowotworem pochodzącym z komórek nabłonkowych. Około 95% wszystkich raków płuca stanowią 4 typy histologiczne: rak gruczołowy (najczęstszy typ u osób niepalących), rak płaskonabłonkowy, rak drobnokomórkowy oraz rak wielkokomórkowy.

Drobnokomórkowy rak płuca (DRP) różni się od pozostałych typów histologicznych wieloma cechami biologicznymi i klinicznymi (wysoki wskaźnik proliferacji, krótki czas podwojenia masy guza, wybitna skłonność do tworzenia wczesnego rozsiewu krwiopochodnego, chemiowrażliwość i promieniowrażliwość). Wspomniane odrębności są podstawą stosowanego w praktyce podziału na:

1. niedrobnokomórkowe raki płuca (NDRP, ang. *non-small-cell lung carcinoma*, NSCLC) – około 80-85% i
2. drobnokomórkowego raka płuca (DRP, ang. *small-cell lung carcinoma*, SCLC) – około 15%.

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.

Dominującym czynnikiem etiologicznym w rozwoju raka płuca są substancje zawarte w dymie tytoniowym. Czynne palenie tytoniu jest przyczyną ok. 90% zachorowań. Zaprzestanie palenia powoduje stopniowe, lecz trwające nawet do kilkunastu lat, zmniejszanie się ryzyka zachorowania, które jednakże nigdy nie powraca do poziomu charakterystycznego dla osób, które nigdy nie paliły. Zwiększone ryzyko zachorowania dotyczy także osób narażonych na działanie dymu tytoniowego wskutek biernego palenia. Szacuje się, że bierne palenie jest przyczyną ok. 33% zachorowań na raka płuca u osób niepalących, lecz mieszkających z palaczami tytoniu i około 25% zachorowań wśród pozostałych osób niepalących.

Inne czynniki, takie jak predyspozycje genetyczne, czy narażenie na radon, azbest, przemysłowe zanieczyszczenia powietrza, metale ciężkie, promieniowanie jonizujące, czy też niektóre substancje chemiczne mają znacznie mniejsze znaczenie w etiologii raka płuca. Część spośród wymienionych czynników może nasilać działanie rakotwórcze substancji zawartych w dymie tytoniowym.

Rak płuca rozwija się prawdopodobnie z komórki macierzystej zdolnej do wielokierunkowego różnicowania. W normalnych warunkach różnicuje się ona w kierunku komórek wyściełających drogi oddechowe, pneumocytów I lub II typu. Rozwój raka płuca jest związany z zaburzeniami molekularnymi, a w szczególności z mutacjami protoonkogenów i genów supresorowych.

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. W Polsce stanowi przyczynę 31% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 15,9% u kobiet. Ogółem 5 lat przeżywa około 10% chorych, u których rozpoznano niedrobnokomórkowego raka płuca (operowanych i nieoperowanych łącznie). Odsetek 5-letnich przeżyć po doszczętnej resekcji raka niedrobnokomórkowego w stopniach I, II i IIIA wynosi odpowiednio 60-80%, 40-50% i 15-25%, zaś u chorych w stopniu III otrzymujących radio(chemo)terapię około 20%. W stopniu IV mediana czasu przeżycia nie przekracza roku. Rak drobnokomórkowy: odsetek 3-letnich przeżyć u chorych z postacią ograniczoną wynosi około 20%, a u chorych z postacią rozсіяną długotrwałe przeżycia należą do rzadkości.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Zgodnie z odnalezionymi w toku analizy rekomendacjami klinicznymi (ESMO 2019, IASLC 2016 i PTOK 2019) ozymertynib jest zalecany jako leczenie drugiej linii u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR uprzednio leczonych inhibitorami EGFR pierwszej lub drugiej generacji. Warto zaznaczyć, że pacjent, którego dotyczy wniosek miałby otrzymać ozymertynib w ramach trzeciej linii leczenia, zaś w ramach wcześniejszej terapii otrzymał: EGFR TKI I generacji: erlotynib; CHT: cisplatyna+winorelbina.

Żadna z odnalezionych rekomendacji klinicznych nie precyzuje postępowania w trzeciej i dalszych liniach leczenia u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR.

Ankietowany przez Agencję ekspert kliniczny jako terapie alternatywne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu zamiast ocenianej technologii lekowej, wskazał chemioterapię jednorodkową: pemetreksed lub docetaksel.

Docetaksel i pemetreksed są finansowane ze środków publicznych. 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 ww. zapis, w tym jednoznaczne

umieszczenie terapii jednolekowej pemetreksed lub docetaksel w wytycznych PTOK w ramach 2 linii leczenia, można stwierdzić, że w ocenianym wskazaniu nie ma dla ocenianej technologii lekowej 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. W badaniach *in vitro* wykazano, że ozymertynib charakteryzuje się dużą siłą oddziaływania i aktywnością hamującą wobec EGFR w odniesieniu do szeregu istotnych z klinicznego punktu widzenia linii komórkowych niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z mutacjami w genie kodującym EGFR warunkującymi wrażliwość oraz z mutacją T790M.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) zarejestrowane wskazania produktu leczniczego obejmują przy monoterapii:

- leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), z mutacjami aktywującymi w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. skrót EGFR);
- leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP z obecną mutacją T790M w genie kodującym EGFR

Wskazanie przedstawione we wniosku RDTL dotyczy zastosowania produktu Tagrisso w III linii leczenia zaawansowanego gruczolowego raka płuc z rozsiewem do wątroby i jajnika z obecną mutacją T790M w genie kodującym EGFR, natomiast wskazanie rejestracyjne według EMA odnosi się do zastosowania produktu Tagrisso w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP z obecną mutacją T790M w genie kodującym EGFR. Należy podkreślić, że ChPL nie wprowadza ograniczenia do stosowania Tagrisso w określonej linii leczenia. W związku z brakiem wyszczególnienia konkretnej linii leczenia w zapisach ChPL u pacjentów z mutacją T790M, wniosek z RDTL wydaje się mieścić we wskazaniu rejestracyjnym, tj.: leczenie dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP z obecną mutacją T790M w genie kodującym EGFR.

Rejestracja przez EMA produktu Tagrisso w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP z obecną mutacją T790M w genie kodującym EGFR oparto na głównym badaniu randomizowanym AURA3 oraz na dwóch jednoramiennych badaniach uzupełniających AURAex i AURA2. Badanie AURA3 oceniało skuteczność ozymertynibu stosowanego w II linii leczenia, natomiast badania AURAex oraz AURA2 oceniało stosowanie ozymertynibu w ramach II i III linii leczenia (odpowiednio u 31% i 69% pacjentów).

Badania AURAex oraz AURA2 zostały przeprowadzone u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie kodującym EGFR (około 90% włączonych pacjentów), u których doszło do progresji podczas wcześniejszego leczenia systemowego z zastosowaniem jednej lub więcej terapii, obejmującego stosowanie EGFR TKI. Wyjściowa charakterystyka łącznej populacji badanej (badania AURAex oraz AURA2) przedstawiała się następująco: gruczolakorak stanowił 91% wszystkich przypadków NDRP w badaniu, około 96% pacjentów miało uogólnioną postać NDRP. Wszyscy pacjenci otrzymywali uprzednio co najmniej jedną linię leczenia. 31% pacjentów (n=129) otrzymywało uprzednio 1 linię leczenia (tylko leczenie z zastosowaniem TKI EGFR), zaś 69% pacjentów (n=282) otrzymało uprzednio 2 lub więcej linii leczenia. U 59% pacjentów obecne były przerzuty do narządów mięszszowych poza

klatką piersiową, w tym u 39% pacjentów obecne były przerzuty do OUN, a 29% pacjentów miało przerzuty do wątroby.

### **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:

- AURAx oraz AURA 2 – dwa jednoramienne badania II fazy (publikacja Ahn 2018). W przypadku obu analizowanych badań kwalifikowano dorosłych chorych z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR. Analogicznie jak w badaniu AURA 3, dozwolony był udział pacjentów z bezobjawowymi, stabilnymi przerzutami do OUN, które nie wymagały podawania kortykosteroidów przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania. Liczba analizowanych pacjentów łącznie z obu badań wynosiła 411, w tym udział badanych z rakiem gruczołowym płuca wynosił 96%. Odsetek pacjentów z przerzutami do OUN wynosił 39%. Wśród stosowanych w poprzednich liniach EGFR-TKI, gefitynib stanowił 58%, erlotynib 57%, a afatynib 18%. Analizowani pacjenci otrzymywali OZM w dawce 80 mg/dzień. Wszyscy pacjenci otrzymywali uprzednio co najmniej jedną linię leczenia. 31% pacjentów (n=129) otrzymywało uprzednio 1 linię leczenia (tylko leczenie z zastosowaniem TKI EGFR), zaś 69% pacjentów (n=282) otrzymało uprzednio 2 lub więcej linii leczenia. W publikacji Ahn 2018 data odcięcia to 1 listopada 2016 r. dla punktów końcowych ocenianych wg RECIST (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*); dla przeżycia całkowitego (OS, ang. *Overall Survival*) i bezpieczeństwa data odcięcia to 1 maja 2018 r.
- Cao 2019 – jednoramienne prospektywne badanie obserwacyjne. Do badania kwalifikowano dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym (stadium IIIB) lub przerzutowym (stadium IV) NDRP z potwierdzoną mutacją T790M, niepodlegających leczeniu chirurgicznemu lub radioterapii, z progresją choroby po EGFR TKI ± dodatkowe linie leczenia. Do badania włączono 74 pacjentów, z czego wszyscy byli w IV stadium raka gruczołowego płuca, a 25,6% miało przerzuty do mózgu. Wszyscy pacjenci stosowali uprzednio EGFR TKI, a 83,8% badanych otrzymało co najmniej 3 linie leczenia.
- TREM – prospektywne badanie jednoramienne II fazy (publikacja Eide 2020). Do badania włączono pacjentów z zaawansowanym NDRP (IIIB i IV) bez względu na obecność mutacji T790M w genie kodującym EGFR. OZM podawano w dawce 80 mg raz dziennie. OZM zastosowano jako leczenie drugiego i trzeciego rzutu odpowiednio u 45% i 34% pacjentów. Przed włączeniem leczenia OZM, u 22% pacjentów zastosowano co najmniej 3 linie leczenia. Do badania włączono 199 pacjentów. Charakterystyka populacji ogólnej: mediana wieku 66 lat; gruczolakorak 99%; obecność mutacji T790M 60%; stan sprawności wg ECOG 2 – 15%; NDRP w stopniu IV – 99,0%; przerzuty do mózgu 24%.
- EXPLORE – badanie retrospektywne (publikacja Auliac 2019, Auliac 2019a). Populację badaną stanowili chorzy uczestniczący w programie wczesnego dostępu do leczenia (ang. *early access program*) w okresie 07.04.2015 – 28.07.2016 z zaawansowanym NDRP z mutacją T790M EGFR (Auliac 2019a). Przedstawiono także analizę dla subpopulacji pacjentów w podeszłym wieku (Auliac 2019). W kryterium kwalifikacji nie określono liczby wcześniejszych linii leczenia, warunkiem jednak było uprzednie stosowanie EGFR TKI 1. lub 2. generacji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny.
  - Auliac 2019a: Do analizy włączono 205 chorych, w tym rak gruczołowy stanowił 97,5%. Mediana wcześniejszych linii leczenia wynosiła 2, a 82% pacjentów otrzymało

≥2 linie. W ramach pierwszej linii leczenia chemioterapię stosowało 38,5% badanych, zaś EGFR TKI 61,5% chorych (w tym gefitynib 52,4%, erlotynib 44,4%, afatynib 3,2%).

- Auliac 2019: Do badania włączono 43 pacjentów, charakterystyka pacjentów: średni wiek 84,6 lat; gruczolakorak 100%; stan sprawności wg ECOG w chwili rozpoczęcia leczenia OZM ≥ 2 - 42,4%; NDRP w stopniu 4 - 93,0%; przerzuty do mózgu 16,3%. OZM zastosowano jako leczenie drugiego i trzeciego (i kolejnego) rzutu odpowiednio u 41,9% i 58,1% pacjentów. Wszyscy pacjenci przed rozpoczęciem leczenia OZM otrzymali EGFR TKI 1 lub 2 generacji.
- Mu 2019 – wieloośrodkowe badanie retrospektywne. Pacjenci z zaawansowanym NDRP (IIIB i IV) z obecną mutacją w genie kodującym EGFR. Do badania włączono 94 pacjentów, charakterystyka pacjentów: mediana wieku 59 lat; gruczolakorak 97,9%; obecność mutacji T790M 81,9%; stan sprawności wg ECOG 2 – 7,4%; NDRP w stopniu 4 – brak danych%; przerzuty do mózgu 48%. OZM zastosowano jako leczenie drugiego i trzeciego (i kolejnego) rzutu odpowiednio u 60% i 40% pacjentów.
- Schmid 2019 – wieloośrodkowe badanie retrospektywne. Do badania włączono chorych z zaawansowanym NDRP z obecną mutacją T790M w genie kodującym EGFR. Włączono 50 pacjentów, charakterystyka pacjentów: mediana wieku 62 lat; gruczolakorak %; obecność mutacji T790M 96%; stan sprawności wg ECOG 2 – 10%; NDRP w stopniu 4 – 94%. OZM zastosowano jako leczenie drugiego i trzeciego rzutu odpowiednio u 44% i 34% pacjentów. Przed leczeniem OZM co najmniej 3 linie leczenia miało 22%.
- Nakashima 2019 – wieloośrodkowe badanie retrospektywne. Do analizy włączano chorych z NDRP z mutacją T790M EGFR, w stanie sprawności 2-4 wg ECOG. Włączono 30 pacjentów z rakiem gruczołowym, w tym 19/30 (63%) z przerzutami do OUN. Mediana wcześniejszych linii leczenia wyniosła 2 (1-11). Najczęściej stosowanym uprzednio EGFR-TKI był gefitynib (n=17) oraz erlotynib (n=17), zaś afatynib otrzymywało 6 chorych.
- Oh 2019 – wieloośrodkowe badanie retrospektywne. Do badania kwalifikowano pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NRDP (stadium IIIB lub IV); z mutacją aktywującą EGFR, jak delecja w eksonie 19 lub L858R w eksonie 21; z progresją po leczeniu co najmniej jednym TKI EGFR I lub II generacji, z potwierdzoną obecnością mutacji T790M. Do analizy włączono 23 chorych. Wszyscy pacjenci mieli typ gruczołowy raka płuca. Mediana wieku w badanej grupie wyniosła 59 lat. Odsetek chorych, którzy otrzymali uprzednio 2 linie oraz ≥3 linie leczenia był taki sam i wyniósł 30,4%.
- Kishikawa 2020 – wieloośrodkowe badanie retrospektywne. Pacjenci z zaawansowanym NDRP (IIIB i IV) z obecną mutacją T790M w genie kodującym EGFR. Do badania włączono 56 pacjentów. Charakterystyka pacjentów: mediana wieku 69,5 lat; gruczolakorak 98,2%; obecność mutacji T790M 60%; stan sprawności wg ECOG 2 – 12,5%; NDRP w stopniu 4 – 73,2%; przerzuty do mózgu 35,7%. OZM zastosowano jako leczenie drugiego i trzeciego rzutu odpowiednio u 33,9% i 26,8% pacjentów. Przed leczeniem OZM co najmniej 3 linie leczenia miało 39,3%.

### Skuteczność

#### Badania AURAex + AURA 2 (publikacja Ahn 2018)

Spośród 411 pacjentów objętych analizą, 282 chorych otrzymało OZM w co najmniej III linii.

Przeżycie całkowite (ocena BICR, data odcięcia data odcięcia 01.05.2018):

- Mediana OS w populacji ogólnej wyniosła 26,8 miesiący [95%CI: 24,0; 29,1 mies.];
- Subpopulacja „OZM w II linii”: mediana OS=26,5 miesiący [95%CI: 24,0; 31,7 mies.];
- Subpopulacja „OZM  $\geq$ III linii”: mediana OS=26,8 miesiący [95%CI: 22,1; 29,9 mies.];
- Odsetek pacjentów żyjących po 12 miesiącach, 24 miesiącach oraz 36 miesiącach były podobne między grupą chorych w II linii vs.  $\geq$ III linii:
  - 12 mies.: 83% [95% CI: 75%;88%] vs 78% [95% CI: 73%;83%];
  - 24 mies.: 59% [95% CI: 50%;67%] vs 53% [95% CI: 47%;59%];
  - 36 mies.: 37% [95% CI: 29%;46%] vs 37% [95% CI: 32%;43%].

Przeżycie wolne od progresji (ocena BICR, data odcięcia 01.11.2016):

- Mediana PFS w populacji ogólnej wyniosła 9,9 miesiący [95%CI: 9,5; 12,3 mies.].

Odpowiedź na leczenie (ocena BICR, data odcięcia 01.11.2016):

- Odsetek badanych z obiektywną odpowiedzią na leczenie ORR wyniósł 66% [95%CI: 61%; 70%].

Cao 2019

Mediana OS w populacji ogólnej wyniosła 12,0 miesiący (95%CI: 8,8; 15,1).

Mediana PFS w populacji ogólnej wyniosła 9,0 miesiący (95%CI: 6,7; 11,2).

Odpowiedź na leczenie:

- Większość badanych (62,1%) uzyskała częściową odpowiedź na leczenie;
- Całkowita remisja wystąpiła u 5,4% chorych;
- Odsetek chorych z całkowitą i częściową odpowiedzią (CR+PR) wyniósł 67,5% (95%CI 56,9; 78,1%);
- Odsetek chorych, u których uzyskano kontrolę choroby DCR (CR+PR+SD) wyniósł 79,8% (95%CI 70,7; 88,9%),

Badanie TREM (Eide 2020)

Mediana OS w subpopulacji pacjentów z obecnością mutacji T790M wyniosła 22,5 miesiąca, natomiast mediana PFS wyniosła 10,8 miesiąca.

Badanie EXPLORE (Auliac 2019a) – analiza uczestników w ramach wczesnego dostępu

Mediana OS w populacji ogólnej wyniosła 20,5 miesiąca (95%CI: 16,9; 24,3). Wśród chorych stosujących OZM w II linii oraz  $\geq$ III linii mediana OS wyniosła odpowiednio 17,5 mies. (95% CI: 11,6; 27,8) i 21,7 mies. (95% CI: 17,3–24,3),  $p=0,45$ .

Mediana PFS w populacji ogólnej wyniosła 12,4 miesiąca (95%CI: 10,1; 15,1). Wśród chorych stosujących OZM w II linii oraz  $\geq$ III linii mediana PFS wyniosła odpowiednio 12,6 mies. (95% CI: 6,7;17,5) i 12,4 mies. (95%CI: 9,7;15,3),  $p=0,95$ .

Badanie EXPLORE (Auliac 2019) – analiza dla subpopulacji pacjentów w podeszłym wieku

Mediana OS wyniosła 22,8 mies., nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w medianie OS pomiędzy pacjentami otrzymujących OZM w ramach 2 i  $\geq$ 3 linii leczenia (odpowiednio 27,8 i 22,8 miesiący;  $p = 0,9$ ).

Mediana PFS wyniosła 17,5 mies., nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w medianie PFS pomiędzy pacjentami otrzymujących OZM w ramach 2 i  $\geq 3$  linii leczenia (odpowiednio 17,1 i 18,6 miesięcy;  $p = 0,9$ ).

#### Mu 2019

Mediana OS nie została osiągnięta. Odsetek jednorocznych przeżyć wyniósł 66,3%.

Mediana PFS wyniosła 8,6 miesiąca w populacji ogólnej, 8,5 miesiąca w populacji leczonej OZM w ramach II linii i 9,1 miesiąca w populacji leczonej OZM w ramach 3 i kolejnych linii.

Mediana PFS w populacji T790M+ wyniosła 8,6 miesiąca.

#### Schmid 2019

Mediana OS wyniosła 12,1 miesiąca. Mediana PFS wyniosła 28,0 miesięcy.

#### Nakashima 2019

Mediana OS nie została osiągnięta. Mediana PFS wyniosła 8,2 miesiąca.

#### Oh 2019

Mediana OS nie została osiągnięta. Mediana PFS w analizowanej kohorcie wyniosła 7,4 miesiąca.

#### Kishikawa 2020

Mediana PFS wyniosła 11,0 miesięcy. Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w medianie PFS pomiędzy pacjentami otrzymujących OZM w ramach II i III linii leczenia (odpowiednio 14,5 i 11 miesięcy;  $p = 0,327$ ). Mediana OS wyniosła 24,1 miesięcy.

### *Bezpieczeństwo*

#### Badania AURAex + AURA 2 (publikacja Ahn 2018)

Do najczęściej obserwowanych AE (zdarzenia niepożądane, ang. *adverse event*) należały: wysypka (42%), biegunka (39%), suchość skóry (32%) i zanokcica (32%). Zdarzenia te były przeważnie 1 lub 2 stopnia. Zdarzenia niepożądane  $\geq 3$  stopnia, potencjalnie związane z leczeniem, odnotowano u 65 pacjentów (16%), w tym głównie zmniejszoną liczbę neutrofilów (2%), neutropenia (2%), zwiększone stężenie aminotransferazy alaninowej (1%), leukopenia (1%) i anemia (1%).

#### Cao 2019

Najczęstszymi AE związanymi z leczeniem były: nudności (25,8%), biegunka (16,2%) oraz zmniejszenie apetytu (20,2%). Wśród AE  $\geq 3$  stopnia najczęściej występowała biegunka (2,7%) oraz neutropenia (2,7%).

#### Mu 2019

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi była wysypka (30,9%), zmęczenie (29,8%) i zapalenie jamy ustnej (25,5%). Większość zdarzeń niepożądanych miały stopień nasilenia 1 lub 2. Zaobserwowano 11 zdarzeń w stopniu 3. Nie wystąpiły żadne zdarzenia niepożądane stopnia 4. ani zgony związane z AE.

#### Nakashima 2019

Do najczęściej występujących hematologicznych AE należały: anemia ( $n=6$ ) leukocytopenia ( $n=6$ ) i trombocytopenia ( $n=5$ ) – wszystkie 1. lub 2. stopnia. Wśród niehematologicznych AE najczęściej raportowano suchość skóry ( $n=12$ ) oraz wysypkę ( $n=11$ ). Odnotowano trzy zdarzenia 3. stopnia: anoreksję, podwyższenie ALT/AST oraz nudności.



### Oh 2019

22 pacjentów (95,7%) zgłosiło co najmniej jedno AE, w tym wśród 16 chorych (69,6%) były to AE potencjalnie związane z leczeniem. Do najczęściej obserwowanych AE  $\geq 3$  stopnia, niezależnie od przyczyny, były: anemia (13%) i spadek liczby neutrofilów (8,7%). Odnośnie AE  $\geq 3$  stopnia związanych z leczeniem, odnotowano jeden przypadek zapalenia płuc, w wyniku którego przerwano stosowanie OZM i wdrożono leczenie kortykosteroidami.

### Kishikawa 2020

50 pacjentów (89,3%) zgłosiło co najmniej jedno działanie niepożądane, 15 pacjentów (26,8%) zgłosiło zdarzenia niepożądane powyżej 3 stopnia. Zaobserwowano neutropenię 4. stopnia u jednego pacjenta. Poważne działanie niepożądane  $\geq 3$ . stopnia to niedokrwistość (n = 3), toksyczność skórna (n = 3), zapalenie jamy ustnej (n = 2), leukopenia (n = 2), neutropenia (n = 2) i wzrost

### Badanie TREM (Eide 2020), badanie EXPLORE (Auliac 2019 oraz Auliac 2019a) oraz Schmid 2019

W badaniach nie przedstawiono danych dotyczących bezpieczeństwa.

### *Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa*

#### Informacje na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa – badania u pacjentów z NDRP z mutacją w genie EGFR.

Dane opisane poniżej odzwierciedlają ekspozycję na produkt leczniczy Tagrisso u 1142 pacjentów z NDRP z mutacją w EGFR. Pacjenci przyjmowali Tagrisso w dawce 80 mg na dobę w dwóch randomizowanych badaniach klinicznych fazy 3 (FLAURA w leczeniu pierwszej linii i AURA3, tylko druga linia leczenia), w 2 badaniach jednoramiennych (AURAex oraz AURA2 – druga lub dalsza linia leczenia) i w jednym badaniu 1 fazy (AURA1, pierwsza lub dalsza linia leczenia). Większość działań niepożądanych była w 1. lub 2. stopniu nasilenia. Najczęściej zgłaszanymi niepożądanymi działaniami leku były biegunka (49%) oraz wysypka (47%). Działania niepożądane stopnia 3. oraz stopnia 4. W obu badaniach łącznie wynosiły odpowiednio 9,7% oraz 0,9%. U pacjentów leczonych produktem leczniczym Tagrisso w dawce 80 mg raz na dobę, zmniejszenie dawki z powodu działań niepożądanych nastąpiło u 2,1% pacjentów. Zaprzeszczenie stosowania produktu leczniczego z powodu działań niepożądanych nastąpiło u 4,3% pacjentów. Pacjenci, u których uprzednio występowała śródmiąższowa choroba płuc (ILD), ILD spowodowana stosowaniem leków, popromienne zapalenie płuc wymagające leczenia steroidami, lub z jakimkolwiek objawami klinicznie czynnej ILD byli wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych. Pacjenci z klinicznie istotnymi zaburzeniami rytmu serca i przewodzenia ujawnionymi w spoczynkowym elektrokardiogramie (EKG) (np. odstęp QTc dłuższy niż 470 ms) byli wykluczeni z udziału w tych badaniach. U pacjentów oceniano frakcję wyrzutową lewej komory (LVEF, ang. *left ventricular ejection fraction*) w czasie badań przesiewowych, a następnie co 12 tygodni.

#### Informacje ze stron URPL, EMA i FDA

Na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych (URPL), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz Europejskiej Agencji Leków (EMA) nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących ozymertynybu.

Na stronie internetowej EMA odnaleziono informację dotyczącą ważnych zagrożeń, t.j.: zawał serca, śródmiąższowa choroba płuc oraz informacji na temat stosowanie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, u pacjentów ze stanem sprawności ECOG  $\geq 2$  oraz u pacjentów z objawowymi przerzutami do mózgu.

### *Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania*

Wskazanie rejestracyjne dla Tagrisso jest szersze niż wskazanie, którego dotyczy niniejsze opracowanie. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji jako pozytywna, można zatem przyjąć, że pozytywna ocena dotyczy również wskazania ocenianego w niniejszym raporcie.

#### *Ograniczenia analizy*

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

#### *Efektywność technologii alternatywnych*

W ocenianym wskazaniu nie zidentyfikowano technologii alternatywnej rozumianej jako aktywne leczenie dla ocenianej technologii lekowej.

### **Ocena konkurencyjności cenowej**

W toku przeprowadzonej analizy nie zidentyfikowano technologii alternatywnej rozumianej jako aktywne leczenie. Poniżej przedstawiono koszty ocenianej technologii lekowej.

Koszt stosowania leku Tagrisso oszacowano zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 18 lutego 2020 r. oraz na podstawie danych załączonych do zlecenia MZ.

Koszt brutto terapii trwającej 3 miesiące (3 opakowania leku) dla jednego chorego:

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

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-miesięcznej terapii wynosi: ██████████. Koszt ten jest ██████████ na podstawie Obwieszczenia MZ.

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

Na podstawie odpowiedzi uzyskanych od ankietowanych ekspertów klinicznych liczebność populacji docelowej należy przyjąć na poziomie około 100 chorych rocznie.

Koszt brutto terapii trwającej 3 miesiące dla populacji o wielkości 100 chorych:

- Tagrisso (ozymertynib)
  - według Obwieszczenia MZ: 7 824 600,00 PLN brutto
  - według ocenianego zlecenia MZ: ██████████

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 100 pacjentów przez 3 miesiące wyniesie: ██████████.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej liczby pacjentów.

### **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)

Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi (ESMO 2019, IASLC 2016 i PTOK 2019) ozymertynib jest zalecany jako leczenie drugiej linii u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR uprzednio leczonych inhibitorami EGFR pierwszej lub drugiej generacji. Żadna z odnalezionych rekomendacji klinicznych nie precyzuje postępowania w trzeciej i dalszych liniach leczenia u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR.

### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 24.04.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.740.2020.13.AB), odnośnie przygotowania opinii sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD 10: C34) z mutacją T790M w genie EGFR w III i kolejnej linii 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 123/2020 z dnia 25 maja 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) z mutacją T790M w genie EGFR w III i kolejnej linii oraz opracowania nr OT.422.43.2020 pn. „Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD 10: C34) z mutacją T790M w genie EGFR w III i kolejnej linii. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych” data ukończenia 21.05.2020 r.