



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

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

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Tagrisso (ozymertynib), tabletki powlekane 80 mg, we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34.8) z mutacją aktywującą L858R w eksonie 21 genu EGFR u pacjentów z tamponadą serca.*

#### Uzasadnienie

##### Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

*Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) stanowi 85% przypadków raka płuca, odpowiedzialnego za 28% i 17% zgonów z powodu choroby nowotworowej odpowiednio, u mężczyzn i kobiet. Odsetek 5-letnich przeżyć ogółu chorych z rakiem płuca wynosi zaledwie 10%. W stadium rozsiewu mediana czasu przeżycia chorych na raka płuca nie przekracza 12 miesięcy.*

*Niedrobnokomórkowy rak płuca jest u 10% chorych rasy białej związany z mutacjami w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR). Jedną z najczęstszych mutacji aktywujących w genie kodującym EGFR jest substytucja L858R w eksonie 21, występująca u 40% chorych z takimi mutacjami i gruczolakorakiem płuca. Leczenie chorych z rzadkimi mutacjami powinno być zindywidualizowane.*

*Tamponada serca w przebiegu raka płuca po opanowaniu niestabilności hemodynamicznej jest czynnikiem niekorzystnym rokowniczo, a mediana przeżycia wynosi kilku miesięcy.*

*Wniosek dotyczy 60-letniego pacjenta z gruczolakorakiem płuca zagrożonego tamponadą serca, u którego wykryto mutację w genie EGFR tj. substytucję L858R w eksonie 21. Pacjent był leczony radykalnie operacyjnie w 2015 roku. W roku 2020 wykryto wznowę raka z wysiękiem w jamie osierdzia wymagającym drenażu oraz rozsiewem do węzłów chłonnych zobrazowanym w badaniu PET.*



Włączenie leku Tagrisso wiązało się z regresją zmian w skali RECIST 1.1 udokumentowaną w badaniu tomografii komputerowej. Pacjent jest w stanie dobrym i nie ma ciężkich chorób współistniejących.

Pacjent nie został włączony do programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca” B6 wobec wątpliwości co do tego czy tamponada serca jest traktowana jako kryterium wykluczające programu, którym stosowane są erlotynib, gefitynib oraz afatynib. MZ poproszone o doprecyzowanie tej kwestii dotąd nie udzieliło odpowiedzi. Ekspert kliniczny poparł zastosowanie proponowanej technologii w tym wskazaniu.

Produkt Tagrisso (ozymertynib) był kilkakrotnie oceniany w ramach RDTL przez Agencję uzyskując zarówno pozytywne jak negatywne rekomendacje Rady Przejrzystości i Prezesa AOTMiT.

#### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Produkt Tagrisso (ozymertynib) jest zarejestrowany w następujących wskazaniach: 1) leczenie pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP, z mutacjami aktywującymi w genie kodującym EGFR; 2) leczenie dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP z obecną mutacją T790M w genie EGFR.

Zgodnie z obwieszczeniem MZ (z dnia 18.02.2020 r.) Tagrisso (ozymertynib) jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”. Obecnie 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.

W wyniku przeglądu systematycznego Agencji odnaleziono jeden przegląd systematyczny 6 badań z meta-analizą (Huang 2019), w którym porównano ozymertynib z innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR lub chemioterapią u pacjentów z zaawansowanym rakiem niedrobnokomórkowym z obecnością mutacji w genie EGFR (w tym z mutacją L858R), w tym 3 badania z udziałem chorych z tą właśnie mutacją.

W badaniu FLAURA z randomizacją przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, do którego rekrutowano chorych z potwierdzoną obecnością jednej z dwóch najczęściej występujących mutacji w genie kodującym EGFR: Exdel19 lub L858R (n=104), wykazano, że u chorych z mutacją L858R stosowanie ozymertynibu w porównaniu innymi inhibitorami kinazy tj. erlotynibem/gefitynibem wiązało się większą szansą uzyskania dłuższego PFS, mediana 14,4 vs 9,5 miesiąca (HR=0,51; 95% CI: 0,36-0,71) przy braku różnic w OS. Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność ozymertynibu we wnioskowanym wskazaniu tj. chorych z tamponadą serca.

W wytycznych praktyki klinicznej dotyczących niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją EGFR w pierwszej linii leczenia należy zastosować inhibitor kinazy tyrozynowej EGFR. Polskie wytyczne (PTOK 2019) wskazują na podobną skuteczność erlotynibu, gefitynibu lub afatynibu. Aktualne europejskie wytyczne (ESMO 2020) u pacjentów z mutacją aktywującą w genie EGFR preferują ozymertynib (silne zalecenie klasy I, wiarygodność danych A), ale wytyczne nie odnoszą się dokładnie do tej mutacji w egzonie 21 występującej u pacjenta, którego dotyczy wniosek.

#### Bezpieczeństwo stosowania

W ChPL produktu leczniczego podano jako bardzo częste ( $\geq 1/10$ ) działania niepożądane ozymertynibu : biegunkę, zapalenie jamy ustnej, wysypkę, suchość skóry, zanokcicę, świąd, a także: zmniejszenie liczby płytek krwi, zmniejszenie liczby leukocytów, limfocytów i neutrofili. W badaniach klinicznych nasilenie większości objawów oceniono jako niewielkie (stopień 1. lub 2.). W badaniu rejestracyjnym FLAURA wykazano mniejsze ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych o nasileniu  $>3$  stopnia w grupie stosującej ozymertynib niż w grupie stosującej inne inhibitory kinazy EGFR (odpowiednio: 34% vs 45%).

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wniosek zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Tagrisso. W badaniu rejestracyjnym FLAURA lek Tagrisso był skuteczny u pacjentów z najczęstszymi mutacjami genu EGFR tj. z delecją w eksonie 19 lub substytucją L858R w eksonie 21.

#### Konkurencyjność cenowa

Koszt brutto 3 miesięcznej terapii lekiem Tagrisso (ozymertynib) jest niższy niż koszt technologii alternatywnej tj. dakomitynibu, który jest zarejestrowany do leczenia w pierwszej linii miejscowo zaawansowanego lub w stadium rozsiewu NDPR, ale nie jest w Polsce refundowany.

#### Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u jednego pacjenta przez 3 miesiące wyniesie 78,25 tysięcy zł brutto.

#### Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Alternatywna technologia (dakomitynib) nie jest bardziej skuteczna ani bezpieczniejsza, a jest także droższa, a jej zastosowania nie wspierają aktualne wytyczne kliniczne.

### Podsumowanie

*Wnioskowana technologia- Tagrisso (ozymertynib) - jest zalecana u chorych na NDPR z mutacjami aktywującymi w genie EGFR. Wobec niekorzystnego rokowania związanego z tamponadą i dobrym efektem podania leku, uznano, że zastosowanie leku Tagrisso u wnioskowanego pacjenta jest zasadne, dając szansę na utrzymanie poprawy klinicznej.*

### **Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.422.127.2020 „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”, data ukończenia: 21 października 2020 r.