



Rekomendacja nr 42/2022

z dnia 10 maja 2022 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Tagrisso (osymertynib) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Tagrisso, osimertinibum, tabletki powlekane, 80 mg, 30, tabl., kod GTIN: 05000456012065;
- Tagrisso, osimertinibum, tabletki powlekane, 40 mg, 30, tabl., kod GTIN: 05000456012058

w programie lekowym „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, pod warunkiem:



Uzasadnienie rekomendacji

Produkt leczniczy Tagrisso (osymertynib; OZY), jest aktualnie finansowany w programie lekowym (PL) B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” w terapii pierwszej linii pacjentów wcześniej nie poddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu płuca, u których występuje mutacja w genie EGFR lub w terapii drugiej linii u chorych z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia afatynibem, erlotynibem lub gefitynibem (stosowanych z powodu zaawansowanego nowotworu) z obecną mutacją T790M w genie EGFR.

Wnioskowane wskazanie dla OZY będzie stanowić kolejną opcję w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) i zgodnie z uzasadnieniem Wnioskodawcy odnosi się do stanu klinicznego określającego zakończenie wszystkich zalecanych i niezbędnych terapii przeprowadzanych po zabiegu resekcji chirurgicznej, w tym również chemioterapii



adjuwantowej u chorych, u których jest ona wymagana. Jeden z ekspertów klinicznych wskazał, że nie istnieje żadna metoda pooperacyjnego leczenia chorych z mutacjami aktywującymi w genie EGFR poddawanych resekcji mięszu płucnego (chemioterapia jest stosowana niezależnie od staniu geny EGFR), natomiast wg innych w stopniu II, IIIA stosuje się dublet oparty o pochodną platyny i navelbinę, wg innego - DDP+Nav, durwalumab, a w III - konsolidacja.

Analizę kliniczną oparto o randomizowane badanie kliniczne III fazy, porównujące OZY z placebo (PLC) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z NDRP w stadium zaawansowania IB-IIIa z obecnością mutacji w genie EGFR (ADAURA).

Podsumowując, OZY stosowany w leczeniu uzupełniającym w porównaniu do PLC, pozwala na uzyskanie istotnej statystycznie redukcji ryzyka nawrotu choroby lub zgonu wśród pacjentów w populacji ogólnej czyli w stadium zaawansowania IB-IIIa (redukcja o 80%), jak i w subpopulacji w stadium II-IIIa (redukcja o 83%). Należy jednak wskazać, że nie osiągnięto mediany przeżycia wolnego od choroby (*ang. disease free survival, DFS*) dla grupy stosującej OZY w żadnej z analizowanych populacji, natomiast dla grupy stosującej PLC mediana DFS wynosiła 27,5 miesiąca w populacji ogólnej oraz 19,6 miesiąca w subpopulacji chorych w stadium choroby II-IIIa.

W badaniu dla wybranych podgrup pacjentów, w zależności od stadium choroby, uprzedniego stosowania chemioterapii adjuwantowej oraz rodzaju mutacji EGFR, przeprowadzono analizę przeżycia wolnego od choroby w 24 miesiącu. Wykazała ona istotnie statystycznie niższe ryzyko nawrotu choroby lub zgonu wśród pacjentów stosujących OZY vs. PLC we wszystkich badanych podgrupach.

W momencie odcięcia danych w populacji ogólnej odnotowano istotnie statystycznie niższe względne ryzyko wystąpienia nawrotu choroby (ogółem, RR (95% CI) = 0,24 (0,17; 0,33)) oraz nawrotu choroby w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) (RR (95% CI) = 0,12 (0,05; 0,33)) w grupie stosującej OZY vs PLC.

Badanie ADAURA nie było zaprojektowane do oceny przeżycia całkowitego (*ang. overall survival, OS*), dlatego wiarygodna ocena tego parametru będzie możliwa dopiero po zakończeniu badania i zebraniu wszystkich danych. Do momentu odcięcia danych nie było możliwości wyznaczenia mediany OS dla żadnej z grup (5% dojrzałość danych). Zmarło łącznie 29 pacjentów (na 682 włączonych do badania): w subpopulacji pacjentów w stadium II-IIIa odnotowano 8 zgonów w grupie stosującej OZY oraz 17 w grupie stosującej PLC. Cztery zgony odnotowano w subpopulacji pacjentów w stadium IB (OZY=1, PLC=3).

Profil bezpieczeństwa OZY obserwowany w badaniu ADAURA był zgodny z wcześniejszymi badaniami i doświadczeniem po wprowadzeniu ocenianej interwencji do obrotu. Obserwowane zdarzenia/działania niepożądane w większości cechowały się nasileniem łagodnym lub umiarkowanym i nie prowadziły do przerwania leczenia.

Analiza kliniczna jest obciążona kilkoma ograniczeniami, jako najważniejsze należy wskazać niską dojrzałość opublikowanych danych, wynikającą z wcześniejszego (o około 2 lata) ich ujawnienia - decyzja niezależnego komitetu monitorującego. Oznacza to, że zebrane do momentu odcięcia dane nie są wystarczające do uzyskania mocy testu zaplanowanej

w protokole badania ADAURA. W momencie odcięcia danych dla analizy pierwotnej dotyczącej DFS osiągnięto 33% dojrzałość danych w subpopulacji w stadium choroby II-IIIa (156/470 zdarzeń – nawrót choroby lub zgon, w tym 26 w grupie stosującej OZY, 11% dojrzałość danych) oraz 29% dojrzałość danych w populacji ogólnej (196/682 zdarzeń, w tym 37 pacjentów w grupie stosującej OZY, 11% dojrzałość danych). Dla OS osiągnięto jedynie 5% dojrzałość, na co zwrócono uwagę w ocenie NICE 2022 – nie jest jasne w jakim stopniu DFS przekłada się na OS, dlatego ważne będą wyniki analizy po zakończeniu badania, również w kwestii występowania nawrotów i przerzutów po zakończeniu leczenia.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej stosowanie OZY jest [redacted] niż przyjęty komparator tj. BSC/PLC (brak leczenia aktywnego). ICUR wyniósł [redacted].

Niepewność wnioskowania na podstawie analizy ekonomicznej wynika w szczególności z ograniczeń wskazanych w analizie klinicznej. Ponadto należy także zwrócić uwagę, na brak szczegółowych informacji na temat zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji, a w szczególności brakuje danych na temat pacjentów, u których możliwe byłoby zastosowanie OZY we wnioskowanym wskazaniu, co także może mieć wpływ na prezentowane wyniki.

Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy wykazała [redacted] wydatków płatnika publicznego w kolejnych 6-latach refundacji. [redacted]

[redacted]. Ograniczeniem związanym z oceną liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku jest zarówno charakter uwzględnionych źródeł informacji jak i założenia w odniesieniu do oceny wielkości analizowanej populacji pacjentów. Przyjęcie [redacted]

Konieczne jest uzgodnienie kryteriów włączenia do programu lekowego w odniesieniu do stopnia zaawansowania choroby. Kwalifikacja pacjentów do badania została przeprowadzona wg 7. edycji klasyfikacji AJCC i obejmowała pacjentów z NDRP w stadium IB-IIIa, co aktualnie odpowiada IIA-IIIb (wg 8 edycji - aktualnie obowiązującej), natomiast wg Rady Przejrzystości możliwe jest objęcie leczeniem pacjentów z NDRP w stopniu zaawansowania IB-IIIb). Natomiast wytyczne NCCN 2022, NCI 2021 oraz ESMO 2021 r. rekomendują OZY u chorych z NDRP w stadium IB-IIIa z mutacją w genie EGFR i po całkowitej resekcji guza.

Mając na względzie stanowisko Rady Przejrzystości, wytyczne kliniczne, rekomendacje refundacyjne oraz możliwe korzyści z wprowadzenia dodatkowej opcji terapeutycznej polegającej na zapewnienie dostępu do Tagrisso (ozymertynybu) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu, Prezes Agencji rekomenduje jak we wstępie.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Tagrisso, osimertinibum, tabletki powlekane, 80 mg, 30, tabl., kod GTIN: 05000456012065, proponowana cena zbytu netto wynosi: [redacted];
- Tagrisso, osimertinibum, tabletki powlekane, 40 mg, 30, tabl., kod GTIN: 05000456012058, proponowana cena zbytu netto wynosi: [redacted]

we wskazaniu: w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: poziom odpłatności dla pacjenta – bezpłatnie, w programie lekowym (PL), w istniejącej grupie limitowej 1169.0 Ozymertynib.

Problem zdrowotny

Terminem rak płuca (kod C34 według klasyfikacji ICD-10) określa się raka tchawicy, oskrzeli (dróg oddechowych) i mięszu płucnego (pęcherzyków płucnych). Do typowych objawów nowotworów klatki piersiowej należy ograniczenie wydolności oddechowej lub duszność, ból w klatce piersiowej, krwioplucie lub częste zapalenia płuc.

Pierwotny rak płuca jest nowotworem pochodzącym z komórek nabłonkowych. Najczęściej rozpoznawane są 4 typy histologiczne:

- rak gruczołowy (45% - wzrost częstości w ostatnim okresie);
- rak płaskonabłonkowy (30%);
- rak drobnokomórkowy (15%);
- rak wielkokomórkowy (10%).

Drobnokomórkowy rak płuca (DRP) różni się od innych typów histologicznych pod względem wielu cech biologicznych oraz klinicznych (wysoki wskaźnik proliferacji, krótki czas podwojenia masy guza, wyjątkowa skłonność do wczesnego tworzenia przerzutów, chemiowrażliwość i względna promieniowrażliwość). Stanowi to uzasadnienie dla stosowanego w praktyce podziału na DRP i niedrobnokomórkowe raki płuca (NDRP).

Rak płuca jest w Polsce najczęściej występującym nowotworem złośliwym i pierwszą przyczyną zgonów nowotworowych. Stanowi - odpowiednio u mężczyzn i kobiet - około 20% i 10% wszystkich nowotworów (w ostatnich latach - około 15 000 i 7000 zachorowań rocznie) oraz jest przyczyną około 30% i 17% wszystkich zgonów spowodowanych przez nowotwory (w ostatnich latach - odpowiednio około 16 000 i 7500 zgonów rocznie).

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).

Ogółem 5 lat przeżywa ~10% chorych, u których rozpoznano niedrobnokomórkowego raka płuca (operowanych i nieoperowanych łącznie). Odsetek 5-letnich przeżyć po doszczętniej resekcji raka niedrobnokomórkowego w stopniach I, II i IIIA wynosi odpowiednio 60–80%, 40–50% i 15–25%,

a u chorych w stopniu III otrzymujących radio(chemio)terapię ~20%. W stopniu IV mediana czasu przeżycia nie przekracza roku.

Alternatywna technologia medyczna

Wnioskowane wskazanie dla leku Tagrisso zostało zarejestrowano na podstawie wyników badania ADAURA. W uzasadnieniu Wnioskodawca wskazał, że odnosi się one wyłącznie do stanu klinicznego określającego zakończenie wszystkich zalecanych i niezbędnych terapii przeprowadzanych po zabiegu resekcji chirurgicznej, w tym również chemioterapii adjuwantowej u chorych, u których jest ona wymagana.

W związku z powyższym uznał za komparator: placebo/obserwacja, co jest podejściem poprawnym. Warto dodać, że jeden z ekspertów klinicznych w odpowiedzi na pytanie o aktualnie stosowane technologie medyczne wskazał, że nie istnieje żadna metoda pooperacyjnego leczenia chorych z mutacjami aktywującymi w genie EGFR poddawanych resekcji mięszu płucnego (chemioterapia jest stosowana niezależnie od staniu genu EGFR). Drugi z ekspertów wskazał, że w stadium II, IIIA stosuje się dublet oparty o pochodną platyny i najczęściej navelbinę, natomiast trzeci jako aktualnie stosowane technologie medyczne - DDP+Nav; Durwalumab w III konsolidacja; OZY.

Jednocześnie należy zaznaczyć, że w opinii Agencji zasadnym wydaje się doprecyzowanie wnioskowanego programu lekowego w zakresie zapisów dotyczących stosowania chemioterapii uzupełniającej, co zostało ujęte w rozdziale *Uwagi do programu lekowego* niniejszej rekomendacji.

Opis wnioskowanego świadczenia

Ozymertynib (OZY) jest inhibitorem kinazy tyrozynowej (TKI – ang. Tyrosine Kinase Inhibitor). Lek ten jest nieodwracalnym inhibitorem receptorów dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFRs – ang. *Epidermal Growth Factor Receptors*) 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) Tagrisso w monoterapii jest wskazany w:

- leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w stadium zaawansowania IB-IIIa z potwierdzoną mutacją delecji w egzonie 19 lub substytucji w egzonie 21 (L858R) w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. EGFR);
- leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP, z mutacjami aktywującymi w genie kodującym EGFR;
- leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP z obecną mutacją T790M w genie kodującym EGFR.

Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem produkt leczniczy Tagrisso (Ozymertynib, OZY) ma być stosowany w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania IB-III z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*; EGFR).

Treść proponowanego PL rozszerza wskazanie Tagrisso względem zarejestrowanego wskazania. Zgodnie z zapisami PL produkt OZY miałby być stosowany we wskazaniu off-label w populacji pacjentów w stadium zaawansowania IIIB i IIIC. W uzasadnieniu Wnioskodawca wskazuje, że część pacjentów z nowotworem w stadium zaawansowania IIIA w momencie włączenia do badania ADAURA, zgodnie z najnowszym systemem byłaby sklasyfikowana jako IIIB. W związku z powyższym, w świetle obowiązującej klasyfikacji AJCC należałoby przyjąć, że badanie ADAURA objęło swoim zakresem stadium III, co znalazło swoje odzwierciedlenie w propozycji programu lekowego.

Odnosząc się do uzasadnienia Wnioskodawcy należy podkreślić, że zgodnie z obowiązującą 8. edycją klasyfikacji, stadium IIIC obejmuje parametry T3, T4, N3 i M0, natomiast żadne ze stadiów, które były akceptowane w badaniu ADAURA nie zawierało parametru N wyższego niż N2 (w połączeniu z T3, M0).

Ostatecznie Wnioskodawca uznał, że zasadnym byłoby doprecyzowanie kryterium stadium zaawansowania do stadium IB-IIIB.

W opinii Agencji zasadnym jest doprecyzowanie zapisów PL w zakresie wskazania, co zostało ujęte w rozdziale *Uwagi do programu lekowego* niniejszej rekomendacji.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno pierwotne badanie z randomizacją:

- ADAURA (Wu 2020, Wu 2018) – międzynarodowe, wieloośrodkowe (210 ośrodków), badanie III fazy dwuramienne z randomizacją w stosunku 1:1, podwójnie zaślepione (*pacjenci mogli zostać odślepieni w przypadku nawrotu choroby oraz nagłych wypadkach medycznych*) porównujące stosowanie ozymertynibu (OZY) vs placebo (PLC) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z NDRP w stadium zaawansowania IB-IIIA (wg 7. edycji klasyfikacji AJCC) z obecnością mutacji w genie EGFR. Liczba pacjentów ogółem N=682 (OZY n=339; PLC n=343).

Okres obserwacji: ocena skuteczności po 12 i 24 tyg., następnie co 24 tyg. do 5 lat, następnie corocznie; ocena bezpieczeństwa wyjściowo, po 2, 4 i 12 tyg., następnie co 12 tyg. do zakończenia lub przerwania leczenia;

Okres leczenia: rozpoczęcie leczenia do 2 dni po randomizacji, do nawrotu choroby, przerwania lub zakończenia leczenia, nie dłużej niż 3 lata.

Ryzyko błędu systematycznego dla tego badania zostało ocenione za pomocą narzędzia Cochrane dla wszystkich domen jako niskie.

Skuteczność

Uwaga: decyzją niezależnego komitetu monitorującego wyniki badania ujawniono wcześniej o około 2 lata (W momencie odcięcia danych 205 z 337 pacjentów (61%) z grupy OZY oraz 136 z 343 pacjentów (40%) z grupy PLC kontynuowało leczenie zgodnie z randomizacją).

OZY vs PLC (ADAURA)

- Czas przeżycia wolny od choroby (ang. disease free survival; DFS) – analiza wykazała istotnie statystycznie (IS) dłuższe DFS w grupie stosującej OZY w:
 - populacji ogólnej (stadium zaawansowania IB-IIIA):
 - HR= 0,20 (CI: 99,12%, 0,14; 0,30, p<0,001);
 - NNT=3 (95% CI, 3; 4);

- Mediana DFS dla grupy stosującej OZY nie została osiągnięta, a w grupie PLC wyniosła 27,5 miesiąca;
- subpopulacji pacjentów z NDRP w stadium II-IIIa:
 - HR=0,17 (CI: 99,06%, 0,11; 0,26, p<0,001);
 - NNT=3 (95% CI, 2; 3);
 - Mediana DFS dla grupy stosującej OZY nie została osiągnięta, a w grupie PLC wyniosła 19,6 miesiąca.
- Odsetek pacjentów wolnych od choroby po:
 - 12 miesiącach od rozpoczęcia terapii - analiza wykazała IS niższe ryzyko wystąpienia nawrotu choroby lub zgonu w grupie OZY w:
 - populacji ogólnej (97% OZY vs 69% PLC)
 - HR=0,1 (CI: 95%, 0,04; 0,18, p<0,05);
 - NNT=4 (CI: 95% 4; 5);
 - subpopulacji pacjentów z NDRP w stadium II-IIIa (97 vs 61%)
 - HR=0,08 (CI: 95%, 0,04; 0,16, p<0,05);
 - NNT=3 (CI: 95%, 3; 4);
 - 24 miesiącach od rozpoczęcia terapii – analiza wykazała IS niższe ryzyko wystąpienia nawrotu choroby lub zgonu w grupie OZY w:
 - populacji ogólnej (89% OZY vs 52% PLC)
 - HR=0,23 (CI: 95%, 0,16; 0,31, p<0,05);
 - NNT=3 (CI: 95%, 3; 4);
 - subpopulacji pacjentów z NDRP w stadium II-IIIa (90% OZY vs 44% PLC)
 - HR=0,18 (CI: 95%, 0,12; 0,26, p<0,05);
 - NNT=3 (CI: 95%, 2; 3);
 - 36 miesiącach od rozpoczęcia terapii w
 - populacji ogólnej (79% OZY vs 40% PLC) – analiza wykazała IS niższe ryzyko wystąpienia nawrotu choroby lub zgonu w grupie OZY:
 - HR=0,37 (CI: 95%, 0,17; 0,78, p<0,05);
 - NNT=3 (CI: 95%, 2; 11);
 - subpopulacji pacjentów z NDRP w stadium II-IIIa (78% OZY vs 28% PLC) – wynik nie był IS [na wynik mogła wpłynąć niska liczebność grup w 36 miesiącu (OZY n=18, PLC n=9)]:
 - HR=0,68 (CI: 95%, 0,21; 2,21, p>0,05);
- Odsetek pacjentów wolnych od choroby w 24 miesiącu – wykazano IS (p<0,05) niższe ryzyko nawrotu choroby lub zgonu wśród pacjentów stosujących OZY we wszystkich analizowanych podgrupach:
 - Stadium
 - IB (88% OZY vs 71% PLC) – HR=0,39 (95% CI: 0,18; 0,76);
 - II (91% OZY vs 56% PLC) – HR = 0,17 (0,08; 0,31);

- IIIA (88% OZY vs 32% PLC) – HR=0,12 (0,07; 0,20);
- Chemioterapia adjuwantowa:
 - tak (89% OZY vs 49% PLC) – HR=0,16 (0,10; 0,26);
 - nie (89% OZY vs 58% PLC) – HR=0,23 (0,13; 0,40);
- Mutacja EGFR:
 - Ex19del –HR=0,12 (0,07; 0,20)
 - L858R – HR=0,31 (0,18; 0,49).
- Nawrót choroby lub zgon w populacji ogólnej:
 - w grupie OZY wykazano IS niższe względne ryzyko wystąpienia:
 - nawrotu choroby - RR= 0,24 (95% CI: 0,17; 0,33, p<0,05);
 - nawrotu choroby w obrębie OUN - RR= 0,12 (95% CI: 0,05; 0,33, p<0,05)
 - nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla zgonów ze względu na niską liczbę zdarzeń.
- Przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS) – wiarygodna ocena tego parametru będzie możliwa dopiero po zakończeniu badania i zebraniu wszystkich danych.
 - w subpopulacji pacjentów z NDRP w stadium II-IIIa - HR=0,40 (99,8% CI: 0,09; 1,83);
 - Mediana OS - do momentu odcięcia danych nie było możliwości jej wyznaczenia dla żadnej z grup (5% dojrzałość danych). Zmarło łącznie 29 pacjentów (na 682 włączonych do badania): 25 zgonów (OZY=8; PLC=17) w subpopulacji pacjentów w stadium II-IIIa i 4 zgony (OZY=1, PLC=3) w stadium IB.
- Jakość życia – analiza wykazała IS mniejszą średnią różnicę względem wyjściowych wartości punktowych w 96 tygodniu badania w ocenie jakości życia dla komponentu zdrowia fizycznego (PCS) i zdrowia psychicznego (MCS) w grupie stosującej OZY [PCS: MD=-1,18(95% CI: -2,02; -0,34); dla MCS: MD=-1,34 (95% CI: -2,40; -0,28)]. Nie odnotowano IS zmian w zakresie czasu do pogorszenia dla PCS ani dla MCS.

Bezpieczeństwo

OZY vs PLC (ADAURA)

Zdarzenia niepożądane – u większości pacjentów z obu grup wystąpiły jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane (98% w grupie OZY vs 89% w PLC). Nie odnotowano IS różnicy w ryzyku wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem. W grupie stosującej OZY stwierdzono IS (p<0,05) większe ryzyko względne wystąpienia:

- jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego RR=1,09 (CI: 95%, 1,05; 1,14), NNH=11 (CI:95%, 8; 20);
- jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego w stopniu nasilenia ≥ 3 RR=1,5 (CI: 95%, 1,07; 2,12), NNH=14 (CI:95%, 8; 86);
- przerwy w dawkowaniu RR=2,2 (CI: 95%, 1,54; 3,15), NNH=7 (CI:95%, 5; 13);
- zmniejszenia dawki RR=9,84 (CI: 95%, 3,23; 30,22), NNH=12 (CI:95%, 8; 20);
- przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych RR=3,77 (CI: 95%, 1,93; 7,38), NNH=12 (CI:95%, 8; 22);
- zdarzenia niepożądanego potencjalnie związanego z zastosowanym leczeniem tj.: biegunki, zanokcicy, suchości skóry, świądu oraz zapalenie jamy ustnej.

Wśród zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia ≥ 3 w grupie stosującej OZY stwierdzono IS ($p < 0,05$) większą szansę wystąpienia:

- biegunki Peto OR=8,14 (CI: 95%, 1,33; 50,03), NNH=48 (CI: 95%, 22; 214);
- zapalenia jamy ustnej Peto OR=7,64 (CI: 95%, 1,53; 38,06), NNH=56 (CI: 95%, 26; 151).

Nie odnotowano IS wyników dla występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Informacje na podstawie ChPL

Zgodnie z ChPL do zdarzeń niepożądanych zgłaszanych przez pacjentów bardzo często ($\geq 1/10$) należały: zmniejszone łaknienie, biegunka, zapalenie jamy ustnej, wysypka, suchość skóry, zanokcica, świąd oraz zmniejszenie liczby płytek krwi, leukocytów, limfocytów i neutrofilii.

Informacje na podstawie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Tagrisso na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji do spraw Żywności i Leków (FDA).

Nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa OZY w analizowanym wskazaniu.

Ograniczenia

- Ograniczenia analizy klinicznej związane są w szczególności z niską dojrzałością danych z uwagi na decyzję niezależnego komitetu monitorującego o wcześniejsze (o około 2 lata) ujawnienie wyników badania. Oznacza to, że zebrane do momentu odcięcia dane nie są wystarczające do uzyskania mocy testu zaplanowanej w protokole badania ADAURA, co przekłada się na wiarygodność przedstawionych w analizie klinicznej wyników. W momencie odcięcia danych dla analizy pierwotnej dotyczącej przeżycia wolnego od choroby (ang. *disease free survival*, DFS) osiągnięto 33% dojrzałość danych w subpopulacji w stadium choroby II-III A (156/470 zdarzeń – nawrót choroby lub zgon, w tym 26 w grupie stosującej OZY, 11% dojrzałość danych) oraz 29% dojrzałość danych w populacji ogólnej (196/682 zdarzeń, w tym 37 pacjentów w grupie stosującej OZY, 11% dojrzałość danych). Dla przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS) osiągnięto jedynie 5% dojrzałość;
- faktem, że 64% pacjentów w obu ramionach badania było pochodzenia azjatyckiego;
- brakiem dostępnych badań przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej uwzględniających zastosowanie OZY w analizowanej populacji;
- kwalifikacją pacjentów do badania wg 7. edycji klasyfikacji AJCC, aktualnie obowiązuje 8 klasyfikacja. Kwalifikacja do badania dotyczyła pacjentów z NDRP w stadium IB-III A (wg. 7), co aktualnie odpowiada IIA-III B (wg 8 edycji).

Ponadto część pacjentów wykluczonych z badania ADAURA mogłaby zostać zakwalifikowana do leczenia w ramach PL ponieważ w kryteriach wykluczenia nie ma zapisów dot. min. stosowania radioterapii na jakimkolwiek etapie leczenia, przedoperacyjnej chemioterapii, wcześniejszego stosowania innych terapii przeciwnowotworowych.

Szczegółowy opis ograniczeń przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

[Redacted]

[Redacted]

tabl

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 166 758 zł (3 x 55 586 zł)

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

Ocena opłacalności stosowania w Polsce terapii Tagrisso (Ozymertynib, OZY) została przeprowadzona z zastosowaniem analizy kosztów-użyteczności (*ang. cost utility analysis, CUA*). W analizie przyjęto:

- komparatory: brak aktywnego leczenia, porównanie z aktualnym postępowaniem terapeutycznym w Polsce opierającym się na obserwacji pacjentów, bez leczenia uzupełniającego (tj. rutynowe postępowanie kliniczne bez OZY) – BSC/PLC;
- perspektywa: płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). Perspektywę wspólną (NFZ i pacjenta) pominięto ze względu na bardzo zbliżone wyniki analizy kosztów z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej;
- horyzont czasowy: dożywotni (37 letni);
- kategorie kosztowe: koszty wnioskowanej technologii i innych procedur medycznych; koszty specjalistycznych porad ambulatoryjnych i świadczeń diagnostycznych; koszty świadczeń szpitalnych (hospitalizacje wg JGP i pozostałe procedury medyczne).

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie OZY jest [redacted] niż przyjęty komparator tj. BSC/PLC (brak leczenia aktywnego). Oszacowany ICUR wyniósł:

Uwzględniając przedstawioną wyżej wartość ICUR cena progowa (taka sama dla obydwu prezentacji) wynosi: [redacted].

W ramach analizy wrażliwości Wnioskodawca przeprowadził:

jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości (DSA) – jej wyniki potwierdzają wyniki analizy podstawowej - terapia OZY jest [redacted] od komparatora. [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Największy wpływ na wzrost wartości ICUR [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Największy wpływ na spadek wartości ICUR [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

- probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA) – zgodnie z jej wynikami prawdopodobieństwo użyteczności kosztowej OZY w perspektywie płatnika publicznego wyniosło [redacted]

Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy ekonomicznej związane są z ograniczeniami analizy klinicznej i wynikają z braku dojrzałości danych z badania ADAURA dotyczących długoterminowych konsekwencji zdrowotnych wystąpienia nawrotów choroby, a także niepewności co do momentu wyleczenia pacjenta z analizowanej populacji.

Należy również wskazać, że ograniczeniem analizy są też informacje na temat zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji. Brakuje szczegółowych informacji na temat przekrojowych kosztów związanych z leczeniem NDRP w Polsce, w szczególności brakuje informacji na temat pacjentów, u których możliwe byłoby zastosowanie ozymertynibu w analizowanym wskazaniu.

Szczegółowy opis ograniczeń przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.).

Jeżeli analiza kliniczna Wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W związku z brakiem refundowanego aktywnego leczenia w ocenianym wskazaniu, nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

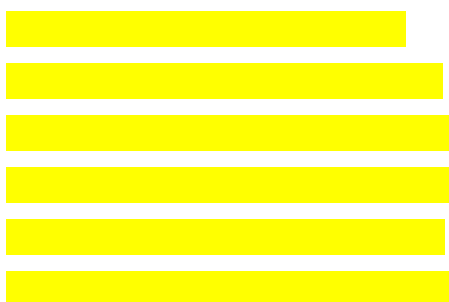
Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analizę wpływu na budżet (AWB) przeprowadzono w celu oszacowania wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Tagrisso (Ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu w ramach programu lekowego B.6.

Założenia analizy:

- perspektywa: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. Odstąpiono od przeprowadzenia analizy z perspektywy wspólnej (tj. płatnika publicznego i pacjenta), ponieważ koszty technologii wnioskowanej będą ponoszone z kategorii programu lekowego z bezpłatnym poziomem odpłatności;
- horyzont czasowy: 6-letni;
- uwzględnione kategorie kosztowe i założenia jak w analizie ekonomicznej;
- liczebność populacji w:



Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Tagrisso (ozymertynib, OZY), spowoduje [redacted] wydatków płatnika publicznego w kolejnych 6-latach refundacji [redacted]:

[redacted]

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości, w której testowano 98 alternatywnych scenariuszy, w tym scenariusz minimalny i maksymalny. [redacted]

[redacted]

Największy wpływ na wzrost kosztów inkrementalnych w 6-letnim okresie analizy ma przyjęcie [redacted]

[redacted]

Największy wpływ na spadek wielkości kosztów inkrementalnych ma przyjęcie [redacted]

[redacted]

Ograniczenia

Ograniczeniem związanym z oceną liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku jest zarówno charakter uwzględnionych źródeł informacji jak i założenia w odniesieniu do oceny wielkości analizowanej populacji pacjentów. W ramach analizy wykorzystano opinie ekspertów klinicznych.

Szczegółowy opis ograniczeń przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

[redacted]

Uwagi do programu lekowego

Eksperti kliniczni nie zgłosili uwag do zapisów PL.

W ocenie Agencji konieczne jest doprecyzowanie zapisów wnioskowanego PL w zakresie:

- stosowania chemioterapii uzupełniającej – Zgodnie z projektem do PL będą kwalifikowani Chorzy poddani radykalnemu leczeniu chirurgicznemu niezależnie od zastosowania chemioterapii uzupełniającej. Biorąc pod uwagę przyjęty przez Wnioskodawcę komparator zasadnym wydaje się uszczegółowienie tego zapisu w następujący sposób - Chorzy poddani radykalnemu leczeniu chirurgicznemu po zastosowaniu chemioterapii uzupełniającej lub w przypadku przeciwwskazań do jej zastosowania. Należy wskazać, że zapisy tego typu funkcjonują w innych programach lekowych, np. w programie B.4 „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)” czy w B.56 „Leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego dichlorkiem radu Ra-223”. W ocenie Agencji doprecyzowanie to, podobnie jak zastosowane w programach B.4 i B.56, nie będzie pozbawiać lekarza decyzji w zakresie wyboru ścieżki terapeutycznej pacjenta i powodować – jak wskazuje Wnioskodawca – leczenia pacjentów wbrew aktualnym wytycznym postępowania klinicznego;
- stosowania we wskazaniu off-label czyli w populacji pacjentów w stadium zaawansowania IIIB i IIIC. W uzasadnieniu stanowiska Wnioskodawca wskazał, że część pacjentów z nowotworem w stadium zaawansowania IIIA w momencie włączenia do badania ADAURA, zgodnie z najnowszym systemem byłaby sklasyfikowana jako IIIB. W związku z powyższym, w świetle obowiązującej klasyfikacji AJCC należałoby przyjąć, że badanie ADAURA objęło swoim zakresem stadium III, co znalazło swoje odzwierciedlenie w propozycji programu lekowego. Należy w tym miejscu zauważyć, że zgodnie z obowiązującą 8. edycją klasyfikacji, stadium IIIC obejmuje parametry T3, T4, N3 i M0, natomiast żadne ze stadiów, które były akceptowane w badaniu ADAURA nie zawierało parametru N wyższego niż N2 (w połączeniu z T3, M0). Ponadto najnowsze wytyczne PTOK 2022 (opierające się na 8. edycji klasyfikacji AJCC) wskazują stadium IIIB jako niekwalifikujące się do leczenia chirurgicznego (ewentualnie po zastosowaniu chemio- lub radioterapii przedoperacyjnej, co stanowiło jedno z kryteriów wykluczenia w badaniu ADAURA). Warto dodać, że w [redacted]. Ponadto trzy towarzystwa naukowe NCCN 2022, NCI 2021 oraz ESMO 2017 w swoich wytycznych również odnoszą się do stadium IB-III A. Dodatkowo we wszystkich odnalezionych rekomendacjach refundacyjnych (CADTH 2022, NICE 2022, HAS 2022 i SMC 2021) wskazanie odnosi się do pacjentów z NDRP w stadium IB-III A i jedynie CADTH 2022 podkreśla, że równoważnymi do stadiów IB-III A wg 7. edycji klasyfikacji AJCC są IIA-IIIB.
- Należy również wskazać, że część pacjentów wykluczonych z badania ADAURA mogłaby zostać zakwalifikowana do leczenia w ramach wnioskowanego PL – bowiem w kryteriach wykluczenia nie ma zapisów dot. stosowania radioterapii na jakimkolwiek etapie leczenia, przedoperacyjnej chemioterapii, wcześniejszego stosowania innych terapii przeciwnowotworowych, wcześniejszego stosowania leczenia adjuwantowego lub neoadjuwantowego EGFR-TKI, dużych zabiegów chirurgicznych, historii innych nowotworów złośliwych, aktywnych zakażeń HBV, HCV i HIV (w projekcie PL nie ma zapisu o badaniach diagnostycznych). Ponadto zapisy PL nie odnoszą się do stanu rany pooperacyjnej, co także wskazane byłoby uzupełnić.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Zastosowanie zaproponowanego w ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) przez Wnioskodawcę rozwiązania pozwoli w jego ocenie na wygenerowanie niemal [redacted] oszczędności w okresie 6 lat ([redacted]). Uwolnione środki pozwolą pokryć oszacowane w wariantcie podstawowym koszty finansowania produktu leczniczego Tagrisso [redacted], a także koszty oszacowane w scenariuszu maksymalnym [redacted].

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Uwzględniono wytyczne kliniczne następujących towarzystw naukowych:

- Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK; Polska);
- National Cancer Institute (NCI; USA);
- European Society for Medical Oncology (ESMO; Europa);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN; USA).

Zgodnie z wytycznymi standardem postępowania u chorych z NDRP w stadium IB-III jest resekcja guza pierwotnego z pooperacyjną chemioterapią. W wytycznych NCCN 2022, NCI 2021 oraz ESMO 2017 z aktualizacją w 2021 r. rekomenduje się OZY u chorych z NDRP w stadium IB-IIIa z mutacją w genie EGFR i po całkowitej resekcji guza.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono rekomendacje refundacyjne 4 agencji HTA, wszystkie pozytywne [kanadyjska CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) 2022, brytyjska NICE (National Institute for Health and Care Excellence) 2022, francuska HAS (Haute Autorité de Santé) 2022 i szkocka SMC (Scottish Medicines Consortium) 2021], z tym dwie warunkowo (NICE i CADTH). Warunki dotyczyły w szczególności ograniczenia czasu leczenia do 3 lat, a także w przypadku CADTH redukcji ceny. We wszystkich rekomendacjach zwracano uwagę na dłuższe przeżycie bez choroby u pacjentów stosujących OZY w porównaniu z pacjentami stosującymi PLC. Warto dodać, że wskazanie refundacyjne we wszystkich rekomendacjach odnosi się do pacjentów z NDRP w stadium IB-IIIa z tym, że CADTH 2022 wskazuje, że równoważnymi do IB-IIIa (wg 7. edycji klasyfikacji AJCC) są stadia IIA-IIIB (wg 8 edycji).

Według informacji przedstawionych przez Wnioskodawcę lek Tagrisso [redacted]

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 24.02.2022 r.; (znak: PLR.4500.3302.2021.15.PBO; PLR.4500.3303.2021.16.PBO) dotyczącego przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku: Tagrisso, osimertinibum, tabletki powlekane, 80 mg, 30, tabl., kod GTIN: 05000456012065; Tagrisso, osimertinibum, tabletki powlekane, 40 mg, 30, tabl., kod GTIN: 05000456012058 w programie lekowym „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady

Przejrzystości nr 40/2022 z dnia 9 maja 2022 roku w sprawie oceny leku Tagrisso (osimertinibum) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 40/2022 z dnia 9 maja 2022 roku w sprawie oceny leku Tagrisso (osimertinibum) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”
2. Analiza weryfikacyjna nr OT.4231.9.2022 „Wniosek o objęcie refundacją leku Tagrisso (ozymertynib) w ramach programu lekowego: »Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)«”. Data ukończenia: 27 kwietnia 2022 r.