



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

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)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie 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 ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, w ramach istniejącej grupy limitowej (1169.0, Ozymertynib) i wydawanie ich bezpłatnie.

Rada Przejrzystości

:

- *w celu ograniczenia dużych kosztów wprowadzenia we wnioskowanym wskazaniu refundacji leku Tagrisso (ozymertynib), konieczne jest*

Rada zgłasza następujące uwagi do projektu programu lekowego:

- *wnioskowane wskazanie jest szersze od wskazania rejestracyjnego produktu leczniczego Tagrisso. Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego, produkt leczniczy Tagrisso miałby być stosowany we wskazaniu off-label w populacji pacjentów w stadium zaawansowania IIIB i IIIC. Wnioskodawca uzasadnia, że część pacjentów z nowotworem w stadium IIIA w momencie włączenia do badania ADAURA, zgodnie z najnowszym systemem byłaby sklasyfikowana jako IIIB. W świetle obowiązującej klasyfikacji AJCC należy doprecyzować w programie kryterium zaawansowania IB-IIIB.*



Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Problem decyzyjny dotyczy refundacji 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.

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).

Odsetek 5-letnich przeżyć po doszczętej 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.

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, co stanowi uzasadnienie dla stosowanego w praktyce podziału na DRP i niedrobnokomórkowe raki płuca (NDRP).

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów, rak niedrobnokomórkowy stanowił 88% spośród typów morfologicznych u chorych zdiagnozowanych w latach 2014-2016.

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).

Ozymertynib 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.

Standardem postępowania u chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca 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 ozymertynib u chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-IIIa z mutacją w genie EGFR i po całkowitej resekcji guza.

Dowody naukowe

W ramach analizy klinicznej uwzględniono wstępne wyniki badania ADAURA. W badaniu oceniano efektywność kliniczną ozymertynibu stosowanego w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania IB-IIIa (według 7. edycji klasyfikacji AJCC), z obecnością aktywującej mutacji w genie EGFR.

Pierwszorzędownym punktem końcowym było przeżycie wolne od choroby (ang. disease free survival, DFS), które jest często stosowanym punktem końcowym w badaniach terapii adjuwantowych. Przeprowadzona analiza wykazała dłuższe DFS w grupie stosującej OZY względem grupy stosującej placebo (PLC) zarówno w subpopulacji chorych w stadium choroby II-IIIa, jak i w populacji ogólnej. Nie osiągnięto mediany DFS dla grupy stosującej OZY w żadnej z analizowanych populacji, 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. Przeprowadzono analizę DFS w 24 miesiącu dla wybranych podgrup pacjentów: w zależności od stadium choroby, uprzedniego stosowania chemioterapii adjuwantowej oraz rodzaju mutacji EGFR. We wszystkich analizowanych podgrupach wykazano niższe ryzyko nawrotu choroby lub zgonu wśród pacjentów stosujących OZY niż PLC.

Ze względu na decyzję niezależnego komitetu monitorującego zalecającą wcześniejsze (o około 2 lata) ujawnienie wyników badania, opublikowane dane cechuje niska dojrzałość. 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 wiadomo 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.

Analiza bezpieczeństwa

U większości pacjentów z obu grup wystąpiły jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane (98% w grupie OZY, 89% w grupie PLC), stwierdzono większe ryzyko względne wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego w grupie stosującej

OZY względem PLC. Stwierdzono również większe ryzyko względne wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego w stopniu nasilenia ≥ 3 w grupie stosującej OZY względem PLC, przy czym nie odnotowano zdarzeń niepożądanych w stopniu ≥ 4 . Wśród zdarzeń niepożądanych, które potencjalnie mogły być związane z zastosowanym leczeniem wymieniono biegunkę, zanokcicę, suchość skóry, świąd oraz zapalenie jamy ustnej – dla każdego z nich odnotowano większe ryzyko względne wystąpienia w grupie stosującej OZY względem PLC.

Problem ekonomiczny

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną przy wykorzystaniu CUA, porównując stosowanie OZY z brakiem aktywnego leczenia/placebo, 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. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, stosowanie produktu leczniczego Tagrisso w miejsce wybranego komparatora z perspektywy płatnika publicznego jest [redacted] – ICUR [redacted].

Wartości te [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji (obecnie: 166 758 zł/QALY).

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [redacted]. Oszacowana wartość progowa jest [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W ramach analizy jednokierunkowej testowano łącznie 130 możliwych scenariuszy, weryfikujących wpływ zmian wartości wybranych parametrów, które potwierdziły wnioskowanie analizy podstawowej wykazując, iż [redacted].

Z przeprowadzonej analizy probabilistycznej wynika, że prawdopodobieństwo efektywności kosztowej OZY, przy założeniu gotowości do zapłaty na poziomie wartości progu opłacalności, wyniosło [redacted].

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Liczba pacjentów z populacji docelowej, oszacowana przez wnioskodawcę, wynosi [redacted] pacjentów w kolejnych sześciu latach przyjętego horyzontu czasowego – w analizie założono, że wszyscy pacjenci będą leczeni OZY. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na wzrost

wydatków płatnika publicznego w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Tagrisso o [REDAKTOWANE].

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne (CADTH 2022, NICE 2022, HAS 2022, SMC 2021), w których zwraca się uwagę na dłuższe przeżycie bez choroby u pacjentów stosujących ozymertynib w porównaniu z pacjentami stosującymi placebo.

Główne argumenty decyzji

Głównym argumentem pozytywnej decyzji Rady jest skuteczność kliniczna leku Tagrisso (ozymertynib). W celu ograniczenia dużych kosztów wprowadzenia refundacji leku Tagrisso (ozymertynib), konieczne jest [REDAKTOWANE].

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej 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.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy AstraZeneca AB.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem AstraZeneca AB o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AstraZeneca AB.