



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: OSIMERTINIB

INDICAȚIE: în asociere cu pemetrexed și chimioterapie cu compuși pe bază de platină în prima linie la pacienții adulți cu NSCLC avansat ale căror tumori prezintă deleții în exonul 19 sau mutații de substituție în exonul 21 (L858R) ale EGFR

Data depunerii dosarului

29.08.2024

Numărul dosarului

27650

Adăugarea unei noi linii de tratament



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Osimertinib

1.2. DC: Tagrisso 80 mg comprimate filmate

Tagrisso 40 mg comprimate filmate

1.3 Cod ATC: L01EB04

1.4 Data eliberării primei APP: 02.02.2016

1.5. Deținătorul de APP: AstraZeneca AB, Suedia

1.6. Tip DCI: DCI cunoscută

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	<i>comprimat filmat</i>
Concentrație	<i>40 mg; 80 mg</i>
Calea de administrare	<i>orală</i>
Mărimea ambalajului	<i>cutie cu blist. perforate unidoză Al/Al x28x1 compr. film.</i>

1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 2408/19.07.2023 actualizat la data de 20.11.2024

Prețul cu amănuntul pe ambalaj pentru cele 2 concentrații	<i>25460,61 lei</i>
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	<i>909,30 lei</i>

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Tagrisso

Tagrisso este indicat în asociere cu pemetrexed și chimioterapie cu compuși pe bază de platină în prima linie la pacienții adulți cu NSCLC avansat ale căror tumori prezintă deleții în exonul 19 sau mutații de substituție în exonul 21 (L858R) ale EGFR.

Doza recomandată de Tagrisso este de 80 mg osimertinib o dată pe zi atunci când se administrează în asociere cu pemetrexed și chimioterapie cu compuși pe bază de platină.

Pacienților cu tratament adjuvant trebuie să li se administreze tratamentul până la recidiva bolii sau apariția unei toxicități inacceptabile. Durata tratamentului mai mare de 3 ani nu a fost studiată.

Dozele de pemetrexed, cisplatină sau carboplatină trebuie modificate conform recomandărilor din rezumatul caracteristicilor produsului respectiv. Cisplatina și/sau carboplatina trebuie administrate până la 4 cicluri de tratament.

Grupe speciale de pacienți

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă, greutate corporală, sex, rasă și statutul de fumător.

Insuficiență hepatică: Pe baza studiilor clinice, nu sunt necesare ajustări de doze la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child Pugh A) sau insuficiență hepatică moderată (Child Pugh B). Similar, pe baza unei analize farmacocinetice populaționale, nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară



(bilirubină totală \leq limita superioară normală (LSN) și aspartataminotransferaza (AST) $>$ LSN sau bilirubina totală $>$ 1,0 până la 1,5x LSN și orice valoare AST) sau insuficiență hepatică moderată (bilirubină totală între 1,5 și 3x LSN și orice valoare AST). Siguranța și eficacitatea acestui medicament nu au fost stabilite la pacienți cu insuficiență hepatică severă. Până când vor fi disponibile date suplimentare, utilizarea la pacienții cu insuficiență hepatică severă nu este recomandată.

Insuficiență renală: Pe baza studiilor clinice și a unei analize farmacocinetice populaționale, nu sunt necesare ajustări ale dozelor la pacienți cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă. Siguranța și eficacitatea acestui medicament nu au fost stabilite la pacienți cu boală renală în stadiu terminal [clearance la creatinină (ClCr) mai mic de 15 ml/minut, calculat prin metoda Cockcroft și Gault] sau la pacienți dializați. Se recomandă prudență în tratamentul pacienților cu insuficiență renală severă sau cu boală renală în stadiu terminal.

Mod de administrare: Acest medicament este pentru administrare orală. Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu apă și nu trebuie sfărâmate, divizate sau mestecate.

Dacă pacientul nu poate să înghită comprimatul, comprimatul trebuie întâi dispersat în 50 ml de apă necarbo-gazoasă. Acesta va fi introdus în apă fără să fie sfărâmat, agitat până la dispersie și înghițit imediat. Se va adăuga încă o jumătate de pahar de apă pentru a fi sigur că nu au rămas urme de medicament și lichidul va fi înghițit imediat. Nu trebuie adăugate alte lichide.

Dacă este necesară administrarea prin tub nazogastric, trebuie urmat același proces ca mai sus dar cu utilizarea unor cantități de 15 ml pentru dispersia inițială și 15 ml pentru clătirea reziduurilor de medicament. Cantitatea rezultată de 30 ml de lichid trebuie administrată prin tub nazogastric conform instrucțiunilor fabricantului, cu un flux corespunzător de apă. Dispersia și lichidul de clătire a reziduurilor trebuie administrate în 30 de minute de la introducerea comprimatului în apă.

Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați în RCP Tagrisso.
Sunătoarea nu trebuie utilizată concomitent cu Tagrisso.

Mecanism de acțiune

Osimertinib este un inhibitor de tirozin kinază (TKI). Este un inhibitor ireversibil al EGFR, care exprimă mutațiile sensibilizante (EGFRm) și mutația T790M care determină rezistență la TKI.

PRECIZARE SETS PRIVIND CRITERIILE DE EVALUARE SOLICITATE

Reprezentantul Deținătorului Autorizației de Punere pe Piață în România, SC AstraZeneca Pharma SRL a solicitat evaluarea dosarului pentru medicamentul cu DCI Osimertinib și DC Tagrisso 80 mg comprimate filmate, respectiv Tagrisso 40 mg comprimate filmate cu indicația: „**în asociere cu pemetrexed și chimioterapie cu compuși pe bază de platină în prima linie la pacienții adulți cu NSCLC avansat ale căror tumori prezintă deleții în exonul 19 sau mutații de substituție în exonul 21 (L858R) ale EGFR,** prin aplicarea criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului 1 din OMS nr. 861/2014 actualizat, intitulat „**Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate,**”.

2. Eficacitatea și siguranța terapiei cu DCI Osimertinib, asociat cu pemetrexed și chimioterapie cu compuși pe bază de platină în prima linie la pacienții adulți cu NSCLC avansat ale căror tumori prezintă deleții în exonul 19 sau mutații de substituție în exonul 21 (L858R) ale EGFR

Eficacitatea și siguranța Tagrisso administrat în asociere cu pemetrexed și chimioterapie cu compuși pe bază de platină pentru tratamentul pacienților cu NSCLC avansat local sau metastatic cu mutație pozitivă EGFR fără tratament sistemic anterior pentru boala în stadiu avansat, au fost demonstrate într-un studiu randomizat, în regim deschis, cu comparator activ (studiul clinic FLAURA 2).

Probele de țesut tumoral de la pacienți trebuiau să prezinte una dintre cele două mutații frecvente EGFR cunoscute ca fiind asociate cu sensibilitatea la TKI EGFR (Ex19del sau L858R), conform rezultatelor testelor efectuate local sau central.

Pacienții au fost randomizați (1:1) pentru a fi alocați la unul dintre următoarele brațe de tratament:

- Tagrisso (80 mg) administrat oral o dată pe zi în asociere cu pemetrexed (500 mg/m²) și cisplatină (75 mg/m²) sau carboplatină (AUC5) la alegerea investigatorului, administrate intravenos în ziua 1 a unui ciclu de 21 de zile, timp de 4 cicluri, urmate de TAGRISSO (80 mg) administrat oral o dată pe zi și pemetrexed (500 mg/m²) administrat intravenos la fiecare 3 săptămâni (n=279)
- Tagrisso (80 mg) administrat oral o dată pe zi (n=278).

Randomizarea a fost stratificată în funcție de rasă (chineză/asiatică, altă origine decât chineză/asiatică și altă origine decât asiatică), statusul de performanță OMS (0 sau 1) și metoda de testare a țesutului biopsiat (central sau local).

Pacienților li s-a administrat medicația de studiu până la apariția intoleranței la tratament sau până când investigatorul a decis că pacientul nu mai prezintă beneficii clinice.

Obiectivul principal a fost SFP (supraviețuirea fără progresie) determinată de investigator conform RECIST 1.1, iar obiectivul secundar important a fost SG (supraviețuirea globală).

Caracteristicile demografice și clinice inițiale ale populației globale din studiu au fost: vârsta mediană de 61 de ani (interval 26-85 ani), vârsta ≥75 de ani (8%), femei (61%), rasă asiatică (64%), rasă caucaziană (28%), nefumători (66%).

Statusul de performanță OMS la momentul inițial a fost 0 (37%) sau 1 (63%); 98,7% au avut predominant rezultat histologic de adenocarcinom.

Dintre pacienții cu stadiul metastatic, 49% au avut metastaze osoase, 53% au avut metastaze extra-toracice și 20% au avut metastaze hepatice.

Patruzeci și unu la sută (41%) dintre pacienți au prezentat metastaze ale SNC (identificate de investigator pe baza leziunilor SNC la momentul inițial, istoricului medical și/sau intervențiilor chirurgicale și/sau radioterapie realizate anterior pentru metastaze SNC).

În ceea ce privește tipul mutației EGFR a tumorii în momentul randomizării, 60,5% erau deleții ale exonului 19 și 38,2% au fost mutații L858R ale exonului 21; 0,7% din pacienți au prezentat tumori cu ambele tipuri de mutații, deleții ale exonului 19 și mutații L858R ale exonului 21.

Tagrisso administrat în asociere cu pemetrexed și chimioterapie cu compuși pe bază de platină a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a SFP comparativ cu Tagrisso în monoterapie.

Beneficiul SFP s-a menținut în toate subgrupurile analizate.

La momentul celei de a doua analize intermediare pentru SG (DCO 8 ianuarie 2024), semnificația statistică nu a fost atinsă.

Rezultatele privind eficacitatea din FLAURA 2, conform evaluării investigatorului, sunt prezentate în Tabelul următor, graficele Kaplan-Meier pentru SFP și SG sunt prezentate în figurile următoare.

Tabelul 1. Rezultate obținute în studiul FLAURA 2 privind eficacitatea terapiei cu osimertinib, conform evaluării investigatorilor

Parametrul de eficacitate	Tagrisso în asociere cu pemetrexed și chimioterapie cu compuși pe bază de platină (N=279)	TAGRISSEO (N=278)
Supraviețuire fără progresia bolii		
Numărul (%) de evenimente	120 (43)	166 (60)
SFP mediană, luni (95% ÎI) ^a	25,5 (24,7, NC)	16,7 (14,1, 21,3)
RR (95% ÎI); valoare p	0,62 (0,49, 0,79); P<0,0001	
Supraviețuire generală		
Numărul (%) de decese	100 (36)	126 (45)
SG mediană, luni (95% ÎI)	NC (38,0, NC)	36,7 (33,2, NC)
RR (95% ÎI); valoare p	0,75 (0,57, 0,97); P=0,0280 ^b	

RR=rata riscului; ÎI=interval de încredere; NC=nu a putut fi calculat

SFP, pe baza evaluării investigatorilor, conform criteriilor RECIST

Perioada mediană de urmărire pentru SFP pentru toți pacienții a fost de 19,5 luni în brațul cu Tagrisso în asociere cu pemetrexed și chimioterapie cu compuși pe bază de platină și de 16,5 luni în brațul cu Tagrisso în monoterapie.

Rezultatele SFP sunt de la DCO din 3 aprilie 2023 (maturitate 51%). Rezultatele SG sunt de la DCO din 8 ianuarie 2024 (maturitate 41%).

^a Rezultatele SFP determinate de BICR au fost în concordanță cu cele raportate prin evaluarea investigatorilor.

^b Pe baza analizei secundare intermediare (maturitate 41%), o valoare p<0,000001 a fost necesar să obțină semnificație

Rezultate de eficacitate la pacienții cu metastaze la nivel SNC din studiul FLAURA 2

Pacienții cu metastaze asimptomatice la nivelul SNC, care nu necesitau tratament cu corticosteroizi și cu status neurologic stabil cel puțin două săptămâni după finalizarea terapiei definitive și a tratamentului cu corticosteroizi au fost eligibili pentru randomizare în studiul FLAURA 2.

Toți pacienții au avut disponibile evaluări imagistice cerebrale la momentul inițial.

O evaluare a acestor examene imagistice de către BICR, care a utilizat criteriile RECIST modificate, a determinat un subgrup de 222/557 (40%) de pacienți cu leziuni SNC măsurabile și/sau nemăsurabile (cFAS) și alt subgrup de 78/557 (14%) pacienți cu leziuni SNC măsurabile (cEFR).

Pe baza unei analize exploratorii, rata de răspuns la nivelul SNC a fost >65% în ambele brațe de tratament, cu o rată mai mare a răspunsului complet în grupul cu Tagrisso în asociere cu pemetrexed și chimioterapie cu compuși pe bază de platină (59,3% dintre pacienți) comparativ cu Tagrisso în monoterapie (43,3% dintre pacienți).

DoR mediană nu a fost atinsă în grupul cu Tagrisso în asociere cu pemetrexed și chimioterapie cu compuși pe bază de platină și a fost de 26,2 luni în grupul cu Tagrisso în monoterapie.

În subgrupul cEFR, 47,5% dintre pacienții tratați cu Tagrisso în asociere cu pemetrexed și chimioterapie cu compuși pe bază de platină au avut răspuns complet la nivelul SNC, comparativ cu 15,8% din grupul cu Tagrisso în monoterapie.

Figura 1. Grafic Kaplan-Meier de supraviețuire fără progresia bolii conform evaluării investigatorului în studiul FLAURA 2

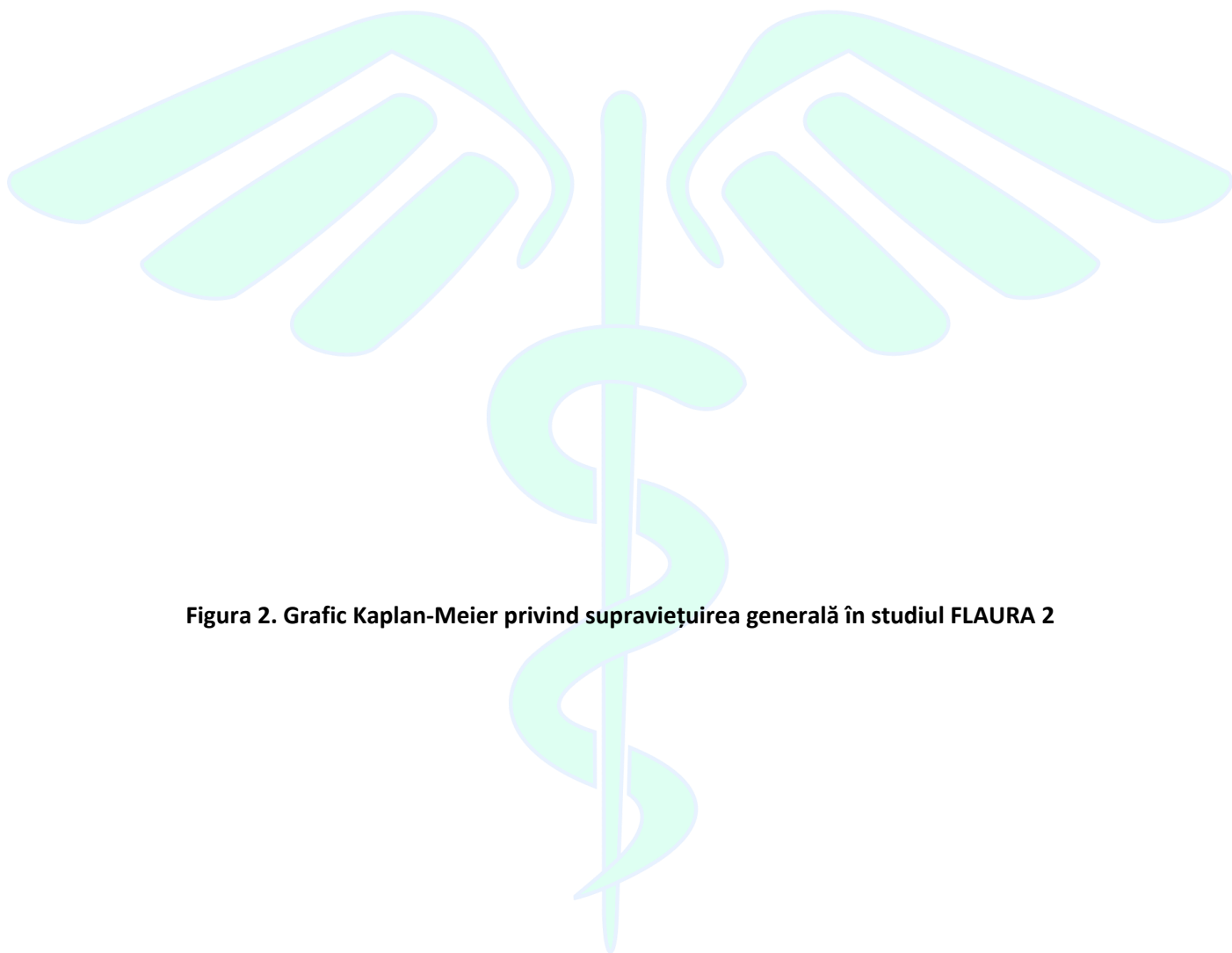


Figura 2. Grafic Kaplan-Meier privind supraviețuirea generală în studiul FLAURA 2



Siguranța Tagrisso administrat în asociere cu pemetrexed și chimioterapie cu compuși pe bază de platină se bazează pe date de la 276 de pacienți cu NSCLC și mutație EGFR pozitivă și a fost în concordanță cu siguranța Tagrisso administrat în monoterapie și profilurile cunoscute de siguranță ale pemetrexed și chimioterapiei cu compuși pe bază de platină. Cele mai frecvent raportate evenimente adverse la administrarea Tagrisso în asociere cu pemetrexed și chimioterapie cu compuși pe bază de platină au fost: erupție cutanată tranzitorie (49%), diaree (43%), scăderea apetitului alimentar (31%), stomatită (31%), paronichie (27%) și xerodermie (24%).

Evenimentele adverse de tip BIP sau asemănătoare boală interstițială pulmonară (BIP) au fost raportate la 3,3% din pacienți și au fost letale la 0,4% (n=1) din cei 276 de pacienți cărora li s-a administrat Tagrisso în asociere cu pemetrexed și chimioterapie cu compuși pe bază de platină în studiul FLAURA 2. Incidența BIP a fost de 14,9% la pacienții japonezi și de 1,7% la pacienții de altă origine decât cea asiatică; niciun pacient de altă origine asiatică decât cea japoneză nu a prezentat o reacție adversă de tip BIP în brațul de tratament asociat din studiul FLAURA 2. Timpul median de la prima doză administrată până la apariția reacției adverse de tip BIP sau asemănătoare BIP a fost 161 de zile. Cele mai multe cazuri de BIP s-au ameliorat sau remis la întreruperea tratamentului. Pacienții cu antecedente de BIP, BIP indusă de medicamente, pneumonită de iradiere care a necesitat administrarea de corticosteroizi sau orice altă dovadă de BIP activă clinic au fost excluși din studiile clinice.

În studiul clinic FLAURA 2, 8,0% (21/262) din pacienții tratați cu Tagrisso în asociere cu pemetrexed și chimioterapie cu compuși pe bază de platină, care au avut evaluare FEVS la momentul inițial și cel puțin o evaluare în perioada de monitorizare, au prezentat reduceri ale FEVS mai mari sau egale cu 10 puncte procentuale și scădere la mai puțin de 50%.

Reacțiile adverse raportate în studiile ADAURA, FLAURA, FLAURA 2 și AURA sunt prezentate în tabelul următor.

Tabel nr. 2 Profilul de siguranță al terapiei cu Osmiertinib



MINISTERUL SĂNĂȚĂII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro





a Datele sunt cumulate din studiile ADAURA, FLAURA, FLAURA 2 (brațul cu monoterapie) și AURA (AURA3, AURAex, AURA2 și AURA1); sunt prezentate numai reacțiile raportate la pacienții care au primit cel puțin o doză de Tagrisso în perioada cu tratament randomizat. b Datele provin din brațul cu asociere terapeutică din studiul FLAURA2; sunt prezentate numai reacțiile raportate la pacienții care au primit cel puțin o doză din medicația din studiu (Tagrisso, pemetrexed, cisplatină sau carboplatină) conform alocării tratamentului randomizat. Durata mediană de administrare a tratamentului din studiu a fost 22,3 luni pentru pacienții din brațul cu Tagrisso în asociere cu pemetrexed și chimioterapie cu compoziție pe bază de platină. c Criteriile Comune de Terminologie pentru Reacții Adverse (CTCAE), versiunea 5.0. ale Institutului Național Oncologic din SUA. d Include: defect al epiteliului cornean, eroziunea corneei, cheratită, cheratită punctată. e Au fost raportate 2 reacții adverse CTCAE de grad 5 (letale). f Include: boală interstițială pulmonară (1,9%), pneumonită (2,0%), pneumonie organizată (0,1%). g Au fost raportate 7 reacții CTCAE grad 5 (letale). h Include: boală interstițială pulmonară (1,8%), pneumonită (1,1%), pneumonie organizată (0,4%). i A fost raportată o reacție adversă CTCAE de grad 5 (letală). j Include: ulcerăție bucală, stomatită. k Include: acnee, dermatită, dermatită acneiformă, erupție post-medicamentoasă, eritem, foliculită, pustule, erupție cutanată tranzitorie, erupție cutanată eritematoasă, erupție cutanată foliculară, erupție cutanată maculară, erupție cutanată maculopapulară, erupție cutanată papulară, erupție cutanată cu pustule, erupție cutanată pruriginoasă, erupție cutanată veziculară, eroziune cutanată. l Include: afecțiuni ale patului unghial, infecția patului unghial, inflamația patului unghial, decolorarea unghiei, afectare unghială, distrofia unghiilor, infecții ale unghiilor, pigmentarea unghiei, onicorexie, afectare toxică a unghiilor, onicalgie, onicoclazie, onicoliză, onicomedeză, onicomalacie, paronichie. m Include: uscăciunea pielii, eczemă, fisuri cutanate, xerodermie, xerosis. n Include: prurit palpebral, prurit. o Au fost raportate cazuri de eritem discromic perstans după punerea pe piață. p Șase din cei 1813 pacienți din studiile ADAURA, FLAURA, FLAURA2 (brațul cu monoterapie) și AURA au raportat eritem polimorf. De asemenea, au fost primite după punerea pe piață raportări de eritem polimorf, incluzând 7 raportări dintr-un studiu de supraveghere după punerea pe piață (N=3578). q Frecvența estimată. Limita superioară a 95% ÎI pentru estimarea punctuală este 3/1813 (0,2%). r A fost raportat un eveniment într-un studiu realizat după punerea pe piață, iar frecvența a provenit din studiile ADAURA, FLAURA, FLAURA2 (brațul cu monoterapie) și AURA și din studiul realizat după punerea pe piață (N = 5391). s Raportată după punerea pe piață. t Reprezintă incidența rezultatelor de laborator, nu a evenimentelor adverse raportate. u Reprezintă scăderi mai mari sau egale cu 10 puncte procentuale și o scădere la mai puțin de 50%. v Reprezintă incidența cazurilor cu prelungirea QTcF >500 msec.

3. Recomandările ghidurilor internaționale de oncologie

Conform ghidului ESMO 2023, intitulat „*Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up*”, printre opțiunile terapeutice de primă linie recomandate pentru NSCLC stadiu metastatic se numără asocierea dintre inhibitori de tirozinkinază și chimioterapie. În ghidul european se menționează că asocierea de tratament amintită nu a fost aprobată de EMA. În acest context, precizăm că indicația menționată la punctul 1.9 a fost aprobată de către Comisia Europeană, prin EMA, la data de 28 iunie 2024.

Recomandarea ghidului NCCN 2024, versiunea 11, în ceea ce privește regimurile de tratament de primă linie pentru NSCLC stadiu metastatic, pentru situația în care mutațiile EGFR au fost identificate înainte de administrarea primei linii de tratament pentru stadiu metastatic, sunt:

1. Osimertinib (terapie preferată)
2. Osimertinib + pemetrexed + cisplatin + carboplatină (terapie recomandată)
3. Amivantamab + lazertinib (terapie recomandată)
4. Erlotinib + ramucirumab (pentru utilizare în anumite situații)
5. Erlotinib + bevacizumab (pentru utilizare în anumite situații)
6. Dacomitinib (pentru utilizare în anumite situații)

7. Afatinib (pentru utilizare în anumite situații)
8. Erlotinib (pentru utilizare în anumite situații)
9. Gefitinib (pentru utilizare în anumite situații).

4. Compensarea în România a terapiei cu DCI Osimertinib

Conform Hotărârii de Guvern (H.G.) nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, actualizată, medicamentul cu DCI Osimertinib este inclus în Sublista C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%”, la Secțiunea C2 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc,, P3: Programul național de oncologie, având adnotarea **1.

Protocolul terapeutic aferent medicamentului cu DCI Osimertinib listat în OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat, este redat în cele ce urmează:

„Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 178 cod (L01XE35): DCI OSIMERTINIB

Definiția afecțiunii - Tratamentul cancerului pulmonar non-microcelular

I. INDICAȚII: Osimertinib este indicat pentru:

- *Tratamentul adjuvant după rezecția tumorală completă la pacienții adulți cu cancer bronhopulmonar altul decât cu celule mici (NSCLC) în stadiul IB - IIIA, ale căror tumori prezintă deleții în exonul 19 sau mutație de substituție în exonul 21 (L858R) ale receptorului pentru factorul de creștere epidermal (EGFR)*
- *Tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) local avansat sau metastazat, cu mutații activatoare ale receptorului pentru factorul de creștere epidermal (EGFR)*
- *Tratamentul pacienților adulți cu NSCLC local avansat sau metastazat, cu mutație pozitivă T790M a EGFR.*

II. CRITERII DE INCLUDERE:

- *vârstă peste 18 ani*
- *status de performanță ECOG 0-2*
- *pacienți cu cancer bronho-pulmonar, altul decât cu celule mici (NSCLC)*
 - *Ca terapie adjuvantă în stadiul IB-IIIa, la pacienții cu mutații activatoare ale receptorului pentru factorul de creștere epidermal (EGFR) după rezecție tumorală completă*
 - *Ca terapie de prima linie, în stadiul local avansat sau metastazat, la pacienții cu mutații activatoare ale receptorului pentru factorul de creștere epidermal (EGFR)*
 - *Ca terapie de linia a 2-a (după terapia anterioară cu alți inhibitori EGFR) în stadiul local avansat sau metastazat la pacienții cu mutație pozitivă T790M a EGFR; prezența mutației pozitive T790M a receptorului pentru factorul de creștere epidermal (EGFR) se determină din ADN tumoral extras dintr-o probă de țesut sau ADN tumoral circulant (ADNtc) obținut din plasmă. Dacă se utilizează testarea ADNtc, cu o probă din plasmă și rezultatul este negativ, se recomandă ori de câte ori este posibil repetarea cu un test tisular, deoarece există posibilitatea apariției rezultatelor fals negative la testele cu probă din plasmă (acest criteriu de eligibilitate este valabil numai pentru indicația de linie a 2-a, după terapia anterioară cu alți inhibitori EGFR - pentru indicația de adjuvantă și de linia 1 nu este necesară prezența mutației T790M)*



III. CRITERII DE EXCLUDERE/ÎNTRERUPERE:

• *Insuficiența hepatică severă: siguranța și eficacitatea acestui medicament nu au fost stabilite la pacienți cu insuficiență hepatică severă. Până când vor fi disponibile date suplimentare, utilizarea la pacienții cu insuficiență hepatică severă nu este recomandată.*

- *Boală interstițială pulmonară/pneumonită*
- *Interval QTc mai mare de 500 msec pe cel puțin 2 trasee ECG diferite: întreruperea tratamentului cu Osimertinib până când intervalul QTc este mai mic de 481 msec sau până la revenirea la valoarea inițială, dacă aceasta este mai mare sau egală cu 481 msec, apoi reluare cu o doză mai mică (40 mg)*
- *Prelungirea intervalului QTc cu semne/simptome de aritmie gravă*
- *Pacienții care prezintă interval QTc prelungit în asociere cu oricare dintre următoarele: torsada vârfurilor, tahicardie ventriculară polimorfă, semne/simptome de aritmie gravă*
- *Pacienți cu sindrom congenital de QT prelungit*
- *Sarcina/alăptarea*
- *Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți*

IV. *DURATA TRATAMENTULUI: până la progresia bolii sau până la apariția unei toxicități inacceptabile. Tratamentul cu Osimertinib se continuă conform indicației, atât timp cât există beneficii clinice și nu apar toxicități care să ducă la discontinuare.*

V. TRATAMENT

Doza recomandată este de 80 mg osimertinib o dată pe zi.

Dacă este omisă o doză de Osimertinib, doza trebuie administrată cât mai curând, numai dacă următoarea doză nu va fi administrată în următoarele 12 ore. Osimertinib poate fi administrat cu sau fără alimente la aceeași oră în fiecare zi.

Acest medicament este pentru administrare orală. Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu apă și nu trebuie sfărâmate, divizate sau mestecate.

Ajustarea dozelor

Întreruperea administrării și/sau reducerea dozelor ar putea fi necesare în funcție de parametrii individuali de siguranță și tolerabilitate. Dacă este necesară reducerea dozei, atunci doza trebuie redusă la 40 mg o dată pe zi.

Grupe speciale de pacienți

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă, greutate corporală, sex, rasă și statutul de fumător.

VI. MONITORIZARE:

Răspunsul terapeutic se va evalua conform practicii clinice, prin metode clinice sau imagistice (CT sau RMN sau PET). La pacienții care prezintă semne de progresie imagistică, prin evaluarea balanței beneficii - riscuri, medicul poate continua tratamentul, atât timp cât consideră că pacientul continuă să aibă un beneficiu clinic.

VII. *PRESCRIPTORI: Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.,,*

5. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA UNUI DCI COMPENSAT

Conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 861/2014 actualizat, **adăugarea** este definită ca „*inclusiunea în cadrul aceleiași indicații a unei alte concentrații, a altei forme farmaceutice, a unui segment populațional nou, modificarea liniei de tratament, includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale,*”.

Criteriile pentru adăugarea unui DCI compensat sunt redată în tabelul următor din OMS 861/2014 actualizat.

Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate, conform legislației aflate în vigoare

Nr. crt.	Criterii	Detalii
1.	Crearea adresabilității pentru pacienți	Se va arăta cum se va rezolva prin adăugare lipsa accesului la tratament, complianța la tratament a unor categorii de pacienți, segmente populaționale sau stadii de boală.
2.	Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie	Este necesară pentru a demonstra utilizarea produsului pe scară largă în cel puțin trei state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie și menținerea unei abordări unitare.
3.	Analiza de impact financiar	Se va calcula conform metodologiei din anexa nr. 2 la ordin.

Notă:

- „Pentru situațiile de adăugare pentru o altă concentrație sau o altă formă farmaceutică aferentă medicamentului deja evaluat, care se utilizează în cadrul aceleiași indicații cu concentrația sau forma farmaceutică deja evaluată, raportul pozitiv de evaluare se emite doar pentru situațiile în care prin această adăugare impactul este negativ sau neutru. În acest caz, comparatorul este medicamentul cu concentrația sau forma farmaceutică corespunzătoare DCI deja compensate inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale.”
- „În vederea emiterii deciziei de **adăugare** în Listă de către ANMDMR, pentru un **segment sau grup populațional nou**/pentru **modificarea liniei de tratament/includerea unei noi linii de tratament** pentru medicamentul cu o DCI compensată, **trebuie îndeplinite cumulativ criteriile prevăzute la nr. crt. 1 și 2 din tabelul nr. 1**, iar pentru situația descrisă la pct. 1, doar criteriul prevăzut la nr. crt. 3 din tabelul nr. 1.”

5.1. Crearea adresabilității pentru pacienți prin includerea unei noi linii de tratament

Cancerul bronhopulmonar reprezintă o problemă majoră de sănătate publică în România, fiind prima cauză de mortalitate dintre toate cancerurile (19,78% din mortalitatea prin cancer). Este cel mai frecvent cancer întâlnit la populația masculină și al patrulea la sexul feminin, după cancerurile de sân, colorectal și de col uterin.

Lipsa unui program de evaluare a riscului și de depistare precoce pentru cancerul bronhopulmonar are impact în numărul mare de cazuri noi descoperite în stadii avansate de boală.



Județele cu cele mai mari incidențe sunt: Iași, Neamț, Alba, Hunedoara, Timiș, Constanța, Călărași, Giurgiu, Dâmbovița. Numărul mediu al pacienților spitalizați (2015 - 2019) este de aproximativ 15.000/an, pentru o medie de 72.000 de episoade de spitalizare pe an.

Durata medie de spitalizare pentru un caz de cancer bronhopulmonar tratat într-o secție de oncologie medicală este de aproximativ 5 zile, în timp ce un caz tratat într-o secție de pneumologie sau într-o secție de chirurgie toracică are o durată de spitalizare aproape dublă.

Incidența cancerului bronhopulmonar crește proporțional cu vârsta, rata de incidență dublându-se după vârsta de 50 de ani. Cu toate acestea, cele mai multe cazuri noi de cancer bronhopulmonar sunt întâlnite la intervalul de vârstă 65 - 69 de ani. La intervalul de 65 - 69 de ani, incidența cancerului bronhopulmonar crește brusc/exponențial, de la o rată de aproximativ 12,4 cazuri noi la 100 de mii de pacienți pentru grupa de vârstă 45 - 49 de ani până la 84,6 cazuri noi la 100 de mii de pacienți pentru grupa de vârstă 65 - 69 de ani.

Unul dintre tipuri principale și frecvente de cancer bronho-pulmonar primar este cancerul bronhopulmonar altul decât cu celule mici (NSCLC), reprezentând 80-85% din numărul total de cazuri de cancer de plămân. 70% dintre cazurile de NSCLC sunt diagnosticate în stadiu avansat, metastatic și inoperabil, cele incipiente rezecabile fiind diagnosticate de obicei incidental.

O mutație oncogenă frecventă în NSCLC este mutația receptorului pentru factorul de creștere epidermală (EGFR), care este strâns legată de progresia și rezultatele în NSCLC. Mutațiile EGFR sunt prezente în 10-35% din toate cazurile de NSCLC, au o prevalență mai mare la pacienții asiatici în comparație cu pacienții caucazieni (50% față de 15%, respectiv) și sunt întâlnite mai frecvent la femei nefumătoare și subtipul histologic de adenocarcinom. Cele mai frecvente mutații EGFR sunt: substituția Ex19del și Exon 21 L858R, reprezentând 85% până la 90% din toate mutațiile EGFR din NSCLC.

Aceste mutații pot determina o creștere rapidă a celulelor canceroase, însă sunt asociate cu un răspuns mai bun la inhibitorii de tirozin kinază (TKI). Ghidurile clinice de tratament pentru cancerul pulmonar recomandă caracterizarea genetică a mutațiilor în NSCLC, deoarece facilitează selecția unei terapii țintite adecvate.

O altă caracteristică comună a NSCLC cu mutații EGFR este dezvoltarea metastazelor SNC, care sunt detectate la aproximativ 25% dintre pacienți în momentul diagnosticării și, în general, pot afecta aproximativ 50% dintre toți pacienții în decurs de 3 ani de la diagnostic.

Prezența mutațiilor EGFR Ex19del sau Exon 21 (L858R) anticipă existența unui beneficiu al tratamentului cu EGFR-TKI, iar supraviețuirea și rezultatele clinice ale pacienților cu NSCLC cu mutații EGFR avansat s-au îmbunătățit remarcabil cu inhibitori ai tirozin kinazei.

Eficacitatea și siguranța terapiei cu Osimertinib, **ca terapie de primă linie**, sunt prezentate la secțiunea 2 din cadrul acestui raport.

5.2. Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie

SC AstraZeneca Pharma SRL a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI Osimertinib este rambursat în 3 state membre ale Uniunii Europene. Acestea sunt: Germania, Luxemburg și Cehia.

6. CONCLUZII

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Osimertinib și DC Tagrisso 80 mg comprimate filmate, respectiv DC Tagrisso 40 mg comprimate filmate pentru indicația: „*în asociere cu pemetrexed și chimioterapie cu compuși pe bază de platină în prima linie la pacienții adulți cu NSCLC avansat ale căror tumori prezintă deleții în exonul 19 sau mutații de substituție în exonul 21 (L858R) ale EGFR,, întrunește criteriile de adăugare în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, SUBLISTA C, Secțiunea C2, Programul național de oncologie.*

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Osimertinib și DC Tagrisso 80 mg comprimate filmate, respectiv DC Tagrisso 40 mg comprimate filmate pentru indicația: „*în asociere cu pemetrexed și chimioterapie cu compuși pe bază de platină **în prima linie** la pacienții adulți cu NSCLC avansat ale căror tumori prezintă deleții în exonul 19 sau mutații de substituție în exonul 21 (L858R) ale EGFR,,.*

Referințe bibliografice:

1. RCP Tagrisso
2. EPAR Tagrisso
3. Ghidul Societății Europene de Oncologie pentru cancer pulmonar metastatic, 2023
4. NCCN guidelines 2024, NSCLC, versiunea 11
5. OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare
6. OMS nr. 2408/2023 cu modificările și completările ulterioare
7. HG nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare
8. OMS/CNAS nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare
9. Legea nr. 293/2022 pentru prevenirea și combaterea cancerului, actualizată la data de 06.09.2024

Raport finalizat în data de: 26.11.2024

Director General DGIF
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu

Șef Serviciu SETS
Farm. Sp. Octavian Matei

Întocmit: Suci Livadaros Cristiana