



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: OSIMERTINIBUM

INDICAȚII:

- *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.*

Data depunerii dosarului

01.09.2020

Numărul dosarului

13862

Recomandare: includerea unei noi concentrații



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Osimertinibum

1.2. DC: Tagrisso 40 mg comprimate filmate

1.3. Cod ATC: L01XE35

1.4. Data eliberării APP: 2 februarie 2016

1.5. Deținătorul de APP: AstraZeneca AB, Suedia

1.6. Tip DCI: cunoscută

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

Forma farmaceutică	Comprimate filmate
Concentrație	40 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului pentru:	Cutie cu blistere perforate unidoză Al/Al x 28 x 1 (4 blistere)

1.8. Preț conform O.M.S nr. 1165 din 24 iunie 2020:

Prețul cu amănuntul pe ambalaj Tagrisso 40 mg comprimate filmate	27.548,86 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică Tagrisso 40 comprimate filmate	983,88 lei

1.9. Indicații terapeutice și dozele de administrare conform RCP :

Indicație	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
TAGRISSO în monoterapie este indicat pentru: - tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celulemici (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.	Doza recomandată este de 80 mg o dată pe zi <i>Ajustarea dozelor</i> 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.	Se recomandă ca tratamentul să continue până la progresia bolii sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.



Organ țintă	Reacții adverse	Modificarea dozei
Pulmonar	Boală interstițială pulmonară/pneumonită	Întreruperea administrării TAGRISSO
Cardiac	Interval QTc mai mare de 500 msec pe cel puțin 2 trasee ECG diferite	Întreruperea tratamentului cu TAGRISSO 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	Întreruperea permanentă a administrării TAGRISSO
Altele	Reacții adverse de grad 3 sau mai mare	Întreruperea tratamentului cu TAGRISSO până la 3 săptămâni
	Dacă reacțiile adverse de grad 3 sau mai mare se ameliorează până la gradul 0-2 după întreruperea tratamentului cu TAGRISSO pe o perioadă de până la 3 săptămâni	TAGRISSO poate fi reluat cu aceeași doză (80 mg) sau cu o doză mai mică (40 mg)
	Reacțiile adverse de grad 3 sau mai mare nu se ameliorează până la gradul 0-2 după întreruperea tratamentului cu TAGRISSO pe o perioadă de până la 3 săptămâni	Întrerupere permanentă a administrării TAGRISSO

a Notă: Intensitatea reacțiilor adverse clinice a fost clasificată pe baza Criteriilor Comune de Terminologie pentru Reacții Adverse (CTCAE), versiunea 4.0. ale Institutului Național Oncologic din SUA (NCI)

ECG: Electrocardiogramă; QTc: Intervalul QT corectat pentru frecvența cardiacă

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/min, 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.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Tagrisso la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

1.10. Compensare actuală

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, republicată în Monitorul Oficial Nr. 479 din 5 iunie 2020 medicamentul cu DCI Osimertinib este menționat în SUBLISTA C aferentă DCI-urilor 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, poziția 111.

Condițiile de rambursare a medicamentului DCI Osimertinib ca terapie pentru indicația menționată la pct. 9, au fost prevăzute în Ordinul Ministrului Sănătății Publice și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1.301/500/2008 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista 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, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008)

Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 241 cod (L01XE35): DCI OSIMERTINIB prevede:

I. Indicații: Osimertinib este indicat pentru:

- 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:

- a) vârstă peste 18 ani
- b) status de performanță ECOG 0-2
- c) pacienți cu cancer bronho-pulmonar, altul decât cu celule mici, local avansat sau metastazat și cu mutații activatoare ale receptorului pentru factorul de creștere epidermal (EGFR) - pentru indicația de primă linie de terapie moleculară sau cu mutație pozitivă T790M a EGFR - pentru indicația de terapie moleculară de linia a 2-a (după terapia anterioară cu alți inhibitori EGFR);
- d) prezența mutației pozitive T790M a receptorului pentru factorul de creștere epidermal (EGFR) se determină din ADN tumoral extras dintr-o probă de țesut sau AND 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 linia 1 nu este necesară prezența mutației T790M)

III. Criterii de excludere/întrerupere:



a) *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.*

b) *Boală interstițială pulmonară/pneumonită*

c) *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)*

d) *Prelungirea intervalului QTc cu semne/simptome de aritmie gravă*

e) *Pacienții care prezintă interval QTc prelungit în asociere cu oricare dintre următoarele: torsada vârfurilor, tahicardie ventriculară polimorfă, semne/simptome de aritmie gravă*

f) *Pacienți cu sindrom congenital de QT prelungit*

g) *Sarcina/alăptarea*

h) *Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți*

IV. Durata tratamentului: *până la progresia bolii sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.*

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 prin metode clinice, imagistice (CT sau RMN sau PET).

VII. Prescripatori: *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.*



2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA/MUTAREA UNUI DCI COMPENSAT

Conform Ordinului ministrului sănătății nr. 861/2014 modificat prin ordinul nr. 1353 din 31 iulie 2020, **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[...] 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.*

2.1. Creare adresabilitate pacienți: adăugarea concentrației de 40 mg, necesară reducerii dozei pentru pacienții cu toxicitate inadecvată la doza zilnică recomandată de 80 mg, pentru indicația compensată:

- 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.

Pentru această categorie de pacienți disponibilitatea concentrației de 40 mg este importantă pentru aderarea la tratament și menținerea rezultatelor.

2.2. Nivel de compensare similar: În prezent, medicamentul Tagrisso cu DCI Osimertinib este compensat în regim 100%, având forma farmaceutică comprimat filmat și concentrația 80 mg. Același nivel de este recomandat și în cazul rambursării noii concentrații de 40 mg, aferente medicamentului cu DCI Tagrisso și DCI Osimertinib.

2.3. Compensarea în statele membre ale Uniunii Europene: Medicamentul Tagrisso cu DCI Osimertinib este rambursat în 8 țări ale Uniunii Europene pentru a fi administrat în indicația menționată la punctul 1.9: Austria, Danemarca, Franța, Grecia, Luxemburg, Olanda, Portugalia, Marea Britanie.

★ Costurile terapiei anuale cu Tagrisso 40 mg

Conform OMS 861/2014 modificat și completat prin OMS 1353/30.07.2020, pentru calculul costurilor s-au luat în considerare prețurile cu amănuntul maximale cu TVA publicate în OMS 1165/2020.

Conform RCP, tratamentul recomandat cu Tagrisso este de 80 mg o dată pe zi până la progresia bolii sau până la apariția unei toxicități inacceptabile. 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.



Tagrisso 40 mg se prezintă sub formă de ambalare cutie cu blistere perforate unidoză Al/Al x 28 x 1 (4 blistere) cu un preț de 27.548,86 Lei (preț cu amănuntul maximal cu TVA).

Costul terapiei anuale cu Tagrisso 40 mg este **358.132,32 Lei** (983,88x52x7).

★ **Costurile terapiei anuale cu Tagrisso 80 mg**

Conform RCP, tratamentul recomandat cu Tagrisso este de 80 mg o dată pe zi până la progresia bolii sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

Tagrisso 80 mg se prezintă sub formă de ambalare cutie cu blistere perforate unidoză Al/Al x 28 x 1 (4 blistere) cu un preț de 27.548,86 Lei (preț cu amănuntul maximal cu TVA).

Costul terapiei anuale cu Tagrisso 80 mg este **358.132,32 Lei**.

Prețurile incluse în CANAMED pentru cele două concentrații disponibile este identic, ceea ce generează un impact bugetar neutru.

Concluzie

Tagrisso cu DCI Osimertinib cu concentrația 40 mg administrat în monoterapie este indicat pentru *pentru*:

- *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.*

Este necesară disponibilitatea concentrației de 40 mg pentru pacienții care necesită reducerea dozelor terapeutice.

3. Recomandări

Recomandăm includerea concentrației 40mg în protocolul terapeutic aferent medicamentului Tagrisso cu DCI Osimertinib.

Raport finalizat la data de: 15.03.2021

Director DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu