MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
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

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: OSIMERTINIBUM

INDICAŢIA: ***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)***

Data depunerii dosarului	**20.09.2021**
Număr dosar	**16061**

Actualizare a protocolului terapeutic prin includerea unui segment populational

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
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

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Osimertinib

1.2. DC: Tagrisso 80 mg comprimate filmate

1.3. Cod ATC: L01XE35

1.4. Data eliberării APP: 02.02.2016

1.5. Deținătorul APP : AstraZeneca AB Suedia

1.6. Tip DCI: cunoscută

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

Forma farmaceutică	comprimate filmate
Concentraţia	40 mg și 80 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	Cutie cu blistere perforate unidoză Al/ Al x 28 x 1 (4 blistere) comprimat filmat

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății 1165/2020 actualizat :

Preţul cu amănuntul pe ambalaj Tagrisso 40 mg și 80 mg	27.548,86 lei
Preţul cu amănuntul pe unitatea terapeutică Tagrisso 40 mg și 80 mg	983,89 lei

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Tagrisso

Indicaţie terapeutică	**Doza recomandată**	**Durata medie a tratamentului conform RCP**
TAGRISSO în monoterapie 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	Doza recomandată este de 80 mg osimertinib o dată pe zi.	Pacienților cu tratament adjuvant trebuie să li se administreze tratamentul până la recidiva bolii sau apariția unei toxicități inacceptabile .

căror tumori prezintă deleții în exonul 19 sau mutație de substituție în exonul 21 (L858R) ale receptorului pentru factorul de creștere epidermal (EGFR)

1.10. Compensarea actuală

Conform Hotărârii de Guvern (H.G.) nr. 720/2008 pentru aprobarea *Listei cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate*, cu modificarile si completarile ulterioare, medicamentul cu DCI Secukinumabum este menționat în SUBLISTA C aferentă DCI-urilor corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în regim de compensare 100% la SECŢIUNEA C2 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii incluşi în programele naţionale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu şi spitalicesc, în P3: Programul naţional de oncologie, poziția 111.

Protocol terapeutic corespunzător Osimertinibum

Definiţia afecţiunii *- Tratamentul cancerului pulmonar non-microcelular*

I. Indicaţii: *Osimertinib este indicat pentru:*

• tratamentul de primă linie al pacienţilor adulţi cu cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) local avansat sau metastazat, cu mutaţii activatoare ale receptorului pentru factorul de creştere epidermal (EGFR)

• tratamentul pacienţilor adulţi cu NSCLC local avansat sau metastazat, cu mutaţie pozitivă T790M a EGFR.

II. Criterii de includere:

a) vârstă peste 18 ani

b) status de performanţă ECOG 0-2

c) pacienţi cu cancer bronho-pulmonar, altul decât cu celule mici, local avansat sau metastazat şi cu mutaţii activatoare ale receptorului pentru factorul de creştere epidermal (EGFR) - pentru indicaţia de primă linie de terapie moleculară sau cu mutaţie pozitivă T790M a EGFR - pentru indicaţia de terapie moleculară de linia a 2-a (după terapia anterioară cu alţi inhibitori EGFR);

d) prezenţa mutaţiei pozitive T790M a receptorului pentru factorul de creştere epidermal (EGFR) se

determină din ADN tumoral extras dintr-o probă de ţesut sau AND tumoral circulant (ADNtc) obţinut din plasmă. Dacă se utilizează testarea ADNtc, cu o probă din plasmă şi rezultatul este negativ, se recomandă ori de câte ori este posibil repetarea cu un test tisular, deoarece există posibilitatea apariţiei rezultatelor fals negative la testele cu probă din plasmă (acest criteriu de eligibilitate este valabil numai pentru indicaţia de linie a 2-a, după terapia anterioară cu alţi inhibitori EGFR - pentru indicaţia de linia 1 nu este necesară prezenţa mutaţiei T790M)

III. Criterii de excludere/întrerupere:

a) Insuficienţa hepatică severă: siguranţa şi eficacitatea acestui medicament nu au fost stabilite la pacienţi cu insuficienţă hepatică severă. Până când vor fi disponibile date suplimentare, utilizarea la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă nu este recomandată.

b) Boală interstiţială pulmonară/pneumonită

c) Interval QTc mai mare de 500 msec pe cel puţin 2 trasee ECG diferite: întreruperea tratamentului cu Osimertinib până când intervalul QTc este mai mic de 481 msec sau până la revenirea la valoarea iniţială, 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) Pacienţii care prezintă interval QTc prelungit în asociere cu oricare dintre următoarele: torsada vârfurilor, tahicardie ventriculară polimorfă, semne/simptome de aritmie gravă

f) Pacienţi cu sindrom congenital de QT prelungit

g) Sarcina/alăptarea

h) Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare din excipienţi

IV. Durata tratamentului: *până la progresia bolii sau până la apariţia unei toxicităţi 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 aceeaşi oră în fiecare zi.

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

Ajustarea dozelor

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

Grupe speciale de pacienţi

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

VI. Monitorizare:

Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode clinice, imagistice (CT sau RMN sau PET).

***VII. Prescriptori**: Iniţierea 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 desemnaţi.*

2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA UNEI DCI COMPENSATE

În vederea emiterii deciziei de adăugare în Listă de către ANMDMR, ***pentru un segment sau grup populaţional 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 şi 2 din tabelul nr.1. la O 861/2014 modificat și completat prin O.M.S. nr.1353/30.07.2020.

Aplicantul a solicitat actualizarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Osimertinibum prin includerea unui grup populaţional nou, respectiv 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), după rezecția tumorală completă.

2.1. Crearea adresabilității pacienți

- 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) ca **tratament adjuvant** după rezecția tumorală completă;

Cancerul bronho-pulmonar este recunoscut ca o afecțiune oncologică cu impact social major prin incidența în continuă creștere [a doua localizare dupa cancerul cutanat, excluzand melanoamele] si rata de deces care depășește orice alta neoplazie la nivel mondial.

Cancerul bronho-pulmonar altul decat cu celule mici - NSCLC estimat la 80-90% din totalul localizarilor pulmonare primare, caracterizat, ca de altfel toate cancerele pulmonare, de o simptomatologie nespecifică care apare de obicei in stadiile avansate și , conduce de regula la diagnosticare tardivă. În ciuda progreselor înregistrate în ultimii ani in terapia stadiilor avansate/metastatice, NSCLC rămâne o patologie oncologică cu prognostic extrem de nefavorabil, risc semnificativ de recurentă si deces, indiferent de stadiul bolii.(inclusiv în stadiile incipiente pentru care standardul terapeutic este neschimbat de peste 15 ani).

Potrivit Globocan 20213 incidenta cancerului bronho-pulmonar în România este de 12.122 cazuri.80-90% dintre acestea reprezinta cancer bronho- pulmonar altul decat cu celule mici (NSCLC) si aproximativ 70% dintre aceste cazuri sunt diagnosticate în stadiu avansat nerezecabil/metastatic (IIIB-IV), cele incipiente rezecabile (I-IIIA) fiind diagnosticate de obicei incidental - imagistic si apoi confirmate chirurgical si anatomo-patologic.

NSCLC – corelatia epidemiologie - substrat genetic - abordare terapeutica

Este recunoscut faptul ca mutațiile cu potențial oncogen identificate la o serie de gene precum - epidermal growth factor receptor (EGFR), anaplastic lymphoma kinase (ALK), ROS proto-oncogene 1 (ROS1) si neurotrophic tropomyosin-related kinase (NTRK), mutații intalnite de regulă la pacienții diagnosticați cu NSCLC, pot avea un rol cheie in dezvoltarea neoplasmului pulmonar cu acest tip de celula si reprezinta ținte terapeutice pentru terapiile personalizate. La nivel internațional, in mod specific pentru NSCLC cu mutatii EGFR, datele publicate arată o prevalență cumulată de 32.3% (95% CI 30.9%, 33.7%) iar in Europa prevalența acestora este 14.1% (95% CI 12.7%, 15.5%), indiferent de stadiul bolii.

De asemenea, datele publicate indica faptul ca pacientii tineri aflati in stadiile I–IV NSCLC prezintă mai frecvent mutații cu potențial oncogen comparativ cu cei vârstnici, cu o rată a mutațiilor la caucazieni de aproximativ 20%–30% pentru EGFR.

NSCLC stadiile incipiente I–IIIA - rezecabile si potențial curabile

Conform American Joint Committee on Cancer (AJCC) - organismul responsabil pentru stadializarea afecțiunilor oncologice - editiile 7/8 - NSCLC incipient include stadiile I–IIIA de boală, care sunt considerate rezecabile si în consecința potențial curabile. În ciuda acestui fapt există un risc de recurență chiar si în aceste stadii, ca urmare a riscului de pătrundere a celulelor tumorale in torentul circulator cu diseminare loco-regionala sau la distanta. Actualmente la diagnostic doar 35% dintre pacienți sunt diagnosticați in stadii incipiente [stadiul I, II, IIIA] restul cazurilor situându-se în stadii avansate, nerezecabile, în care boala nu mai este curabilă. Rata relativă de supravietuire la 5 ani in NSCLC este de 20%.

National Cancer Institute (NCI) din SUA a inițiat in 2002 si derulat National Lung Screening Trial (NLST), un studiu randomizat având ca obiectiv compararea efectului de reducere a mortalității prin cancer pulmonar la persoanele cu risc crescut cu ajutorul a două metode de screening – fie CT cu doza - redusă fie radiografie pulmonară. Datele din 2010 au arătat o reducere semnificativă de 20% (95% CI, 6.8 - 26.7; P = 0.004) a mortalității prin cancer pulmonar prin screening pulmonar cu CT cu doza-redusa comparativ cu radiografia pulmonara. Participanții eligibii erau între 55 -74 ani la momentul randomizării, cu istoric de fumator de cel puțin un pachet pe zi timp de 30 de ani sau foști fumatori care au stopat fumatul în ultimii 15 ani de zile. În consecință lipsa unui program național de screening poate de asemenea reprezenta un factor care contribuie la numărul redus de cazuri diagnosticate în stadiile incipiente precum și la evoluția ulterioară a bolii.

Și în NSCLC stadiile incipiente – evolutia bolii este nefavorabilă în ciuda standardului de tratament cu intenție curativă - ratele de recurența si deces la 5 ani - rămân semnificativ crescute, în funcție de stadiul bolii [45 -76%]

Din punct de vedere al evoluției NSCLC este asociat cu rate ridicate de recurentă si prognostic defavorabil. Ratele de recurență la 5 ani sunt *corelate cu stadiul afecțiunii la diagnostic* si variază de la 45% la pacientii cu NSCLC - stadiul IB, la 62% si respectiv 76% la pacienții aflați in stadiile II si III de boala. De asemenea , datele disponibile indică faptul că diseminarea cerebrala reprezinta situsul predilect de recurența la distanță în NSCLC - aproximativ 41% dintre pacienți dezvoltând metastaze cerebrale în cursul evoluției bolii. Supraviețuirea este semnificativ redusă în aceste situații , mediana [mOS] fiind de numai 4.5 luni de la diagnostic în cazul în care se intervine cu radioterapie craniană generalizată [WBRT].Metastazele cerebrale si iradierea craniană generalizată sunt însoțite de o simptomatologie împovaratoare. Spre exemplu, în stadiile avansate radioterapia pentru controlul bolii generează complicații semnificative cum ar fi leucoencefalopatia, declinul si degenerarea cognitive, în timp ce un segment important de pacienți tratați cu stereotaxie/radiochirurgie stereotactica [SRS] - prin care se administrează cu foarte mare precizie doze mari de iradiere în volumul tumoral țintă, reducând în acelasi timp doza primită de țesuturile sănătoase din vecinatate,- pot manifesta radionecroza si hidrocefalie, pe lânga un risc ridicat de esec terapeutic. Pacienții cu metastaze cerebrale sunt intens consumatori de resurse de îngrijire medicală la domiciliu si de servicii sociale, terapie nutrițională, fizică si de reabilitare, comparativ cu cei fara diseminare cerebrala. Este de asemenea recunoscut faptul ca ratele ridicate de recurență observate in NSCLC, în mod particular localizarea cerebrală au un impact negativ apreciabil asupra calității vieții pacienților.

NSCLC – stadiile rezecabile IB-IIIA – abordarea terapeutica neschimbată de peste 15 ani – standardul este rezecția chirurgicală cu intenție curativă, urmată în aproximativ 1/2 din cazuri de chimioterapie adjuvantă.
Obiectivul primordial al tratamentului în stadiile incipiente este imbunatățirea șansei de vindecare după intervenția chirurgicală. Cu toate acestea practica onco-chirurgicală indică o ameliorare a supraviețuirii generale [OS] de numai 3–5% la 5 ani în ultimii ani.

În acord cu ghidurile terapeutice și practica curentă, la pacienții cu NSCLC rezecabil, fundamentul terapeutic este excizia masei tumorale și realizarea unei rezecții chirurgicale complete. Chimioterapia adjuvantă intervenției chirurgicale este recomandată în vederea reducerii riscului de recurență și diseminare a bolii și ar trebui oferită tuturor pacienților aflați în stadiile II–IIIA NSCLC cu margini chirurgicale negative [fără identificarea niciunor urme tumorale - R0], precum si celor în stadiul IB si dimensiunea tumorii primare > 4 cm (cu risc ridicat).

Regimurile chimio- terapeutice uzuale în adjuvanță, în aceste situatii, sunt dublete de platină pe baza de platină [cis/-carboplatin] +vinorelbine/docetaxel/gemcitabina/pemetrexed. În plus, radioterapia post-operatorie - post-operative radiation therapy (PORT) poate fi recomandată pentru anumite categorii de pacienți selecționați, în stadiul IIIA N2 ,deși unele studii randomizate recente 6 au aratat că PORT nu oferă un beneficiu semnificativ statistic

pentru Supraviețuirea Fără Boală [Disease-Free Survival (DFS)- paramentru specific pentru evaluarea eficienței în adjuvantă] sau OS comparativ cu o terapie de control (fără PORT).

Dupa recomandarea și includerea în ghiduri a chimio-terapiei adjuvante în urma cu 15 ani, nu a mai apărut nicio alta opțiune de tratament pentru pacienții cu NSCLC rezecabil in stadii incipiente .

Un studiu observational European recent (n=831 pacienti) arată că, în general, aproximativ 1/2 dintre pacienții diagnosticați cu NSCLC în stadii incipiente IB-IIIA au putut fi tratați conform recomandărilor ghidurilor privind chimioterapia adjuvantă- respectiv 15% din stadiile IB, 54% in stadiile II si 71% in stadiile IIIA.

O meta-analiză a celor mai mari 5 studii cu cisplatin adjuvant în NSCLC complet rezecat a indicat o reducere cu doar 16 % a riscului de recurență și deces [HR=0,84] vs. pacienții care nu au primit chimioterapie și un beneficiu absolut de boala fără progresie [DFS] de doar 6% la o durată mediană de urmărire de 5 ani. Beneficiile observate sunt reduse, având în vedere stadiile incipiente de diagnostic și intervenție terapeutica [chirurgie+ chimioterapie] și pot fi corelate și cu faptul că între 1/3 - 1/2 dintre pacienți nu au finalizat toate ciclurile de terapie adjuvantă pe baza de platina planificate, motivul principal de întrerupere fiind toxicitatea tratamentului.

Dupa rezecția chirurgicală, 68% din recurențele în NSCLC sunt la distantă si pot avea mai multe localizari simultane [cerebrale -41%, plămân contralateral -33%, osoase -24%, hepatice -13%], reducând astfel substanțial șansa de terapie cu intenție curativă. Metastazele la distanță necesita terapie sistemică, iar rolul acesteia nu mai este unul curativ.

Recurențele bolii în etapa terapiei adjuvante în NSCLC incipient sunt intens consumatoare de resurse de sănătate si generatoare ale unei poveri socio-economice substanțiale.

Pe lângă costurile directe antrenate de terapie si efectele toxice adiacente, vizitele adiționale la spital și camera de gardă – sunt elemente cheie care antrenează costuri directe adiționale în managementul NSCLC.

O analiză economică din Marea Britanie arată faptul că, în cazul unei recurențe la distanță, costul mediu adițional/ pacient cu NSCLC crește odată cu stadiul bolii si poate varia estimativ intre 8.457£ în stadiul I si 12.251£ în stadiul III .

50% dintre pacienții sunt spitalizați pe durata terapiei adjuvante pentru diverse rațiuni medicale ce nu țin de administrarea tratamentului , iar procentul acestora crește pe măsura apariției metastazelor la distanța. Analizele restrospective indica de asemenea o povara economică semnificativă la pacienții cu NSCLC si metastaze cerebrale.

Osimertinib - primul inhibitor EGFR-TKI cu beneficiu semnificativ de Supravietuire Fără Boala (DFS) în NSCLC cu mutație EGFR - post-rezecție chirurgicală în stadii incipiente IB-IIIA - inclus în actualizarea ghidului ESMO septembrie 2021.

Cu toate că inhibitorii de tirozin-kinaza EGFR - TKI sunt indicați în NSCLC metastatic, inclusi în ghidurile de practică clinică internaționale si utilizați cu beneficii subtanțiale la categoriile de pacienți eligibili - pentru NSCLC în stadiile incipiente [IB-IIIA] în momentul de față nu este disponibilă, în regim compensat o terapie adjuvantă țintită,

post-rezecție chirurgicală completă la categoriile de pacienți diagnosticați în aceste stadii si identificați cu mutații EGFR.

Osimertinib - inhibitor de tirozin-kinaza EGFR -TKI de generația nouă [generatia a -3 - a] este primul din aceasta clasă cu beneficiu semnificativ statistic și clinic de Supraviețuire Fără Boala (DFS): 83% reducere a riscului de recurentă sau deces [HR 0.17; IC 99.06% 0.11, 0.26; p<0.001] la pacienții cu NSCLC si mutații EGFR [deleții în exonul 19 sau mutație de substituție în exonul 21 (L858R)] post-rezecție chirurgicală în stadiile incipiente II-IIIA -obiectivul primar din studiul de înregistrare ADAURA si de 80% [HR 0.20; IC 95% 0.15, 0.27; p<0.0001) in stadiile incipiente IB-IIIA.

Osimertinib traversează bariera hemato-encefalică intactă sau compromisă și are particularități farmacologice care îl diferențiază de alți compuși din clasa EGFR TKI: legarea ireversibilă atât de mutațiile sensibilizatoare EGFR cât i de si mutația de rezistență EGFR T790M (la inhibitorii EGFR -TKI de generație 1 si 2.

ADAURA – studiul de înregistrare de faza III pentru populația cu NSCLC și mutații EGFR în stadiile incipiente IB-IIIA este multi-centric, dublu-orb, randomizat (1:1) cu 682 pacieţti pentru 36 luni cu osimertinib sau placebo, stratificat în funcție de stadiul bolii, tipul mutației, rasa și este primul studiu internatțional care evalueaza beneficiul clinic al osimertinib la această categorie de pacienți, dupa rezecția chirurgicală completă, indiferent de administrarea anterioară sau nu a chimioterapiei ca tratament adjuvant.

Obiectivul primar al studiului a fost Supravietuire Fără Boală (Disease-Free Survival DFS) evaluat de către investigatori, iar cele secundare au fost reprezentate de supraviețuirea generală si calitatea vieții [OS si HRQoL].

- DFS si OS vor fi urmărite până la 5 ani ceea ce presupune încă 2 ani după încetarea tratamentului
- Există si analize exploratorii pentru DFS [dupa 247 evenimente DFS] si OS final [dupa 94 evenimente OS] la pacienții în stadiile II–IIIA EGFRm+ NSCLC.

Eficienta fără precedent observată in studiul ADAURA a determinat [unblinding] cu 2 ani mai devreme decât era planificat inițial (dezvaluirea alocării tratamentului în cele 2 bratede tratament a fost facuta pe baza recomandării comisiei de observație independentă de studiul clinic- Independent Data Monitoring Committee (IDMC); pacienții si investigatorii însă, au continuat studiul fără să cunoască alocarea tratamentelor în brațele de studiu pentru a asigura acuratetea si imparțialitatea tuturor datelor studiului.

La întreruperea urmăririi clinice în studiu [data cut-off – DCO] , atât în grupul de pacienți aflați în stadiile II–IIIA cât si în populația generală stadiile IB-IIIA, cea mai frecventă localizare a recurențelor a fost locală sau regională pentru pacienții din brațul cu Osimertinib după cum urmează:

- stadiul II–IIIA: local/regional 7.3%, la distantă doar 3.4%, local/regional si la distanță 0.4%;

- populația generală IB-IIIA: local/regional doar 6.8%, la distanța doar 2.9%, local/regional si la distanța 1.2%); în timp ce în brațul cu tratament placebo recurențele la distanță au fost cele care au apărut mai frecvent :

- stadiul II–IIIA: local/regional 20.3%, la distanța 28.3%, local/regional si la distanța 5.9%;

- populatia generala IB-IIIA: local/regional 17.8%, la distanța 22.7%, local/regional si la distanța 5.2%.

- Adițional, analiza exploratorie pentru diseminările la nivel cerebral au demonstrat o reducere clinic relevantă a riscului de metastaze cerebrală sau deces de 86% (stadiile II–IIIA) și respectiv 82% (populația generală) pentru osimertinib comparativ cu placebo.

Datele de supraviețuire generală [OS] din studiul ADAURA sunt încă imature.

Având in vedere nevoia medicală de terapie din stadii de boala cât mai precoce în NSCLC, patologie neoplazică caracterizată de agresivitate semnificativă si de cea mai mare rată de deces între afecțiunile neolazice , Osimertinib a fost evaluat cu prioritate in SUA și accelerat în Uniunea Europeana, fiind inclus cu celeritate în ghidurile de tratament relevante - NCCN [decembrie 2020] si ESMO [Sept 2021], ghiduri care menționează de asemenea efectuarea obligatorie a profilului genomic ca parte a abordării mutidisciplinare a tratamentului în stadiile incipiente ale NSCLC.

Recunoscând nevoia medicala, în România a fost aprobat și se deruleaza un program de tratament de ultima instanța pentru segmentul de pacienti adresat de studiul ADAURA, conform RCP-ului produsului si autorizației ANMDMR Nr.1829E/05.03.2021 , reînnoită cu Nr. 1829E/03.09.2021 în care sunt deja incluși 11 pacienți depistați în stadii incipiente NSCLC cu mutații EGFR.

2.2. Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că medicamentul cu DCI Osimertinibum, *indicat în monoterapie 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),* este compensat în **7** țări din UE: Austria, Danemarca, , Germania, Luxemburg, Franța, Suedia și Marea Britanie.

3.CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 861/2014 modificat și completat prin O.M.S. nr.1353/30.07.2020, medicamentul cu DCI Osimertinibum cu indicația **„** monoterapie 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)**”** 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.*

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
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

4. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea Ordinului ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 cu modificările şi completările ulterioare, prin completarea protocolului de prescriere a DCI Osimertinibum cu adăugarea segmentului populațional *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), după rezecția tumorală completă*.

Raport finalizat la data de: 31.03.2022

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu