

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: OSIMERTINIB

INDICAȚIE: *tratamentul pacienților adulți cu NSCLC local avansat, nerezecabil, cu tumori care prezintă deleții în exonul 19 sau mutații de substituție în exonul 21 (L858R) ale EGFR, fără progresia bolii în timpul sau după radio-chimioterapie cu compuși pe bază de platină*

Data depunerii dosarului

17.01.2025

Numărul dosarului

2607

Adăugarea unei noi linii de tratament

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Osimertinib

1.2. DC: Tagrisso 40 mg comprimate filmate

Tagrisso 80 mg comprimate filmate

1.3 Cod ATC: L01XE35

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	comprimat filmat
Concentrație	40 mg; 80 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	cutie cu blist. perforate unidoză Al/Al x 28x1 compr. film.

1.8. Preț conform O.M.S nr. 5994/2024 actualizat, Publicat în M.Of. Nr. 280/31.03.2025.

Medicament	Tagrisso 40 mg comprimate filmate	Tagrisso 80 mg comprimate filmate
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (RON)	24092,04 RON	24092,04 RON
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (RON)	860,43 RON	860,43 RON

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Tagrisso:

TAGRISSO în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu NSCLC local avansat, nerezecabil, cu tumori care prezintă deleții în exonul 19 sau mutații de substituție în exonul 21 (L858R) ale EGFR, fără progresia bolii în timpul sau după radio-chimioterapie cu compuși pe bază de platină.

Doze și mod de administrare

Tratamentul cu TAGRISSO trebuie inițiat de către un medic cu experiență în utilizarea tratamentelor antineoplazice. Atunci când se ia în considerare utilizarea TAGRISSO, trebuie determinat statusul mutațiilor EGFR (în probele tumorale în cazul tratamentului adjuvant sau pentru tratamentul tumorilor nerezecabile, în stadiul local avansat și în probele tumorale sau plasmatice în stadiul local avansat sau metastazat), utilizând o metodă validată de testare.

Doze

Monoterapie

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

Pacienților cu cancer pulmonar local avansat sau metastazat trebuie să li se administreze tratamentul cu TAGRISSO până la progresia bolii sau apariția unei toxicități inacceptabile.

Dacă este omisă o doză de TAGRISSO, doza trebuie administrată cât mai curând, numai dacă următoarea doză nu va fi administrată în următoarele 12 ore.

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.

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 1,5 ori LSN și orice valoare AST) sau insuficiență hepatică moderată (bilirubină totală între 1,5 și 3 ori 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.

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.

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 necarbogazoasă. 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.

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.

PRECIZĂRI SETS

Reprezentantul în România al deținătorului autorizației de punere pe piață, compania AstraZeneca Pharma SRL, a solicitat evaluarea documentației depuse pentru medicamentul cu DCI Osimertinib și DC Tagrisso 40 mg comprimate filmate, Tagrisso 80 mg comprimate filmate, pentru indicația *“TAGRISSO în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu NSCLC local avansat, nerezecabil, cu tumori care prezintă deleții în exonul 19 sau mutații de substituție în exonul 21 (L858R) ale EGFR, fără progresia bolii în timpul sau după radio-chimioterapie cu compuși pe bază de platină”*, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului nr. 1: „Criterii de adăugare a unei DCI compensate” din OMS nr. 861/2014 actualizat. Compania solicită adăugarea unei noi linii de tratament.

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%, 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.

Notă: Tratamentul cu medicamentele corespunzătoare DCI-urilor notate cu **1 se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății și pot fi administrate și în regim de spitalizare de zi.

Protocolul terapeutic aferent medicamentului cu DCI Osimertinib listat în OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat, cu ultima completare din data de 03.01.2025 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 linie 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)

- Prolungirea 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. Comprimetele 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."

2. 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 redactate în Tabelul nr. 1 din O.M.S. nr. 861/2014 actualizat:

Tabelul nr. 1 - Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate

Nr. crt.	Criterii	Detalii
1.	Crearea adresabilității pentru pacienți	<i>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.</i>
2.	Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie	<i>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.</i>
3.	Analiza de impact financiar	<i>Se va calcula conform metodologiei din anexa nr. 2 la ordin.</i>

Notă:

1. „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. „În vederea emiterii deciziei de adăugare în Listă de către ANMDMR, pentru un segment sau grup populațional nou/pentru modificarea liniei de tratament/**inclusiunea 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.**”

2.1 Crearea adresabilității pentru pacienți

Cancerul pulmonar fără celule mici (NSCLC)

Epidemiologie și factori de risc

Cancerul pulmonar reprezintă a doua cea mai frecventă formă de cancer (11,4% din toate cancerurile noi la nivel mondial) după cancerul de sân și rămâne principala cauză de deces cauzată de cancer (18% din toate decesele cauzate de cancer). Cancerul pulmonar fără celule mici (NSCLC) este cel mai frecvent tip de cancer pulmonar,

reprezentând aproximativ 80% până la 85% din toate cancerele pulmonare. În ciuda progreselor înregistrate în screening, depistarea precoce și stadializare, majoritatea pacienților cu cancer pulmonar sunt diagnosticați atunci când boala a progresat, 70% până la 80% dintre pacienți fiind identificați cu boală avansată local, stadiul III sau stadiul IV. Dintre pacienții care se prezintă cu boală în stadiul III la diagnostic, 60% până la 90% au boală nerezecabilă.

Stadiul III al NSCLC reprezintă un grup heterogen de pacienți: pacienții cu boală T3 și N1 au tumori care sunt în general considerate rezecabile; pacienții cu boală T4, adică cei cu invazie în structuri centrale vitale (diafragmă, mediastin, inimă, vase mari, trahee, nervul laringeu recurent, esofag, corp vertebral și carina) și/sau pacienții cu implicare nodală mediastinală ipsilaterală (N2), boală nodală îndepărtată ipsilaterală sau implicare nodală controlaterală (N3) au o boală care este în general considerată nerezecabilă, cu prognostic slab. Rata de supraviețuire globală la 5 ani variază între 15% și 35% la pacienții tratați cu chimioradioterapie concomitentă.

În cazul pacienților cu boală nerezecabilă, există un subgrup de pacienți care nu sunt susceptibili pentru chimioradioterapie cu intenție curativă, pentru care sunt luate în considerare opțiunile de tratament de primă linie.

Caracteristici biologice

Mutația genei EGFR este unul dintre cei mai frecvenți factori oncogeni în NSCLC, dintre care delețiile în exonul 19 sau mutațiile de substituție în exonul 21 (L858R) ale EGFR sunt cele mai frecvente mutații, reprezentând 85% până la 90% dintre mutațiile EGFR. În general, mutațiile EGFR sunt mai frecvente la pacienții asiatici, la femei, la pacienții nefumători și la pacienții cu subtipul histologic de adenocarcinom. Ratele mutațiilor EGFR sunt influențate de etnie și variază foarte mult în funcție de regiunea geografică. Printre cazurile nou diagnosticate de NSCLC, mutațiile care activează EGFR se găsesc la aproximativ 10% până la 15% dintre pacienții din SUA, la 10% dintre pacienții din Europa și la 30% până la 50% dintre pacienții din Asia.

Prezentare clinică, diagnostic și prognostic

După introducerea inhibitorilor de tirozin kinază (TKI) în practica clinică, supraviețuirea și rezultatele clinice ale pacienților cu NSCLC cu mutații EGFR s-au îmbunătățit, rezultând o supraviețuire generală la 5 ani de 88% în cazul terapiei adjuvante și rate medii ale supraviețuirii generale de peste 3 ani în cazul stadiului metastatic.

Deși rezultatele privind supraviețuirea s-au îmbunătățit, majoritatea pacienților cu NSCLC în stadiu avansat local și mutații EGFR, nerezecabil (Stadiul III), a căror boală nu a progresat în timpul sau după radio-chimioterapie cu compuși pe bază de platină sunt expuși riscului de recidivă în timpul fazei de supraveghere.

Management

Tratamentul primar pentru pacienții cu NSCLC avansat local, nerezecabil (stadiul III), susceptibil pentru terapie cu intenție curativă este chimio-radioterapia, reprezentând standardul de îngrijire timp de aproape 2 decenii. În cazul în care chimio-radioterapia concomitentă nu este posibilă, chimioterapia secvențială urmată de radioterapie reprezintă o alternativă validă și eficientă.

Pentru tratamentul pacienților cu NSCLC avansat local, nerezecabil, ale căror tumori exprimă PD-L1 la $\geq 1\%$ dintre celulele tumorale și a căror boală nu a progresat după chimio-radioterapie cu compuși pe bază de platină a fost aprobată imunoterapia cu durvalumab, pe baza rezultatelor studiului PACIFIC. În acest studiu au fost incluși puțini pacienți cu mutații EGFR, ceea ce împiedică tragerea unor concluzii cu privire la beneficiile durvalumabului la acest subgrup de pacienți pentru care există o nevoie medicală neacoperită.

Osimertinib, un inhibitor oral ireversibil al tirozin kinazei (TKI) al EGFR, a fost aprobat pentru tratamentul NSCLC, fiind eficient la pacienții ale căror tumori prezintă deleții în exonul 19 sau mutație de substituție în exonul 21 (L858R) ale receptorului pentru factorul de creștere epidermal (EGFR), precum și la cei cu mutație pozitivă T790M a EGFR.

Într-o analiză retrospectivă multicentrică, internațională, care a utilizat datele a 136 pacienți din 24 de centre din Statele Unite ale Americii, Canada, Europa și Asia, s-au evaluat rezultatele la pacienții cu NSCLC nerezecabil stadiul III cu mutații EGFR, tratați cu chimio-radioterapie concomitentă urmată de terapie de consolidare cu osimertinib (33 pacienți), durvalumab (56 pacienți) și 47 pacienți au fost doar sub observație, între 2015 și 2022. Caracteristicile inițiale ale pacienților au fost similare în cele trei cohorte. Osimertinib a fost superior, deoarece PFS mediană nu a fost atinsă, în timp ce pentru grupul care a primit durvalumab și cel aflat sub observație, PFS a avut o valoare mediană de 12,7 luni și, respectiv, 9,7 luni.

Recomandările ghidului NCCN 2025, versiunea 3, în ceea ce privește regimul de tratament pentru pacienții cu NSCLC în stadiul II/III nerezecabil și fără progresie a bolii după radio-chimioterapie sunt:

- Durvalumab 10 mg/kg IV la fiecare 2 săptămâni sau 1500 mg la fiecare 4 săptămâni timp de până la 12 luni (pacienți cu o greutate corporală ≥ 30 kg, cu excepția tumorilor care sunt pozitive pentru deleția exonului 19 EGFR sau pentru mutațiile L858R ale exonului 21);
- Osimertinib 80 mg o dată pe zi până la progresia bolii, pentru pacienții ale căror tumori prezintă deleții în exonul 19 sau mutații L858R.

CONCURRENT CHEMORADIATION REGIMENS

Concurrent Chemoradiation Regimens^a

Preferred (nonsquamous)

- Carboplatin AUC 5 on day 1, pemetrexed 500 mg/m² on day 1 every 21 days for 4 cycles; concurrent thoracic RT^{1,b,c,d,e}
- Cisplatin 75 mg/m² on day 1, pemetrexed 500 mg/m² on day 1 every 21 days for 3 cycles; concurrent thoracic RT^{2,3,b,c,d,e,f}
- Paclitaxel 45–50 mg/m² weekly; carboplatin AUC 2, concurrent thoracic RT^{4,b,c,d,e,g}
- Cisplatin 50 mg/m² on days 1, 8, 29, and 36; etoposide 50 mg/m² days 1–5 and 29–33; concurrent thoracic RT^{5,6,b,c,d,e}

Preferred (squamous)

- Paclitaxel 45–50 mg/m² weekly; carboplatin AUC 2, concurrent thoracic RT^{6,b,c,d,e,g}
- Cisplatin 50 mg/m² on days 1, 8, 29, and 36; etoposide 50 mg/m² days 1–5 and 29–33; concurrent thoracic RT^{5,6,b,c,d,e}

Consolidation Therapy for Patients with Unresectable Stage II/III NSCLC, PS 0–1, and No Disease Progression After Definitive Concurrent Chemoradiation

- Durvalumab 10 mg/kg IV every 2 weeks or 1500 mg every 4 weeks for up to 12 months (patients with a body weight of ≥30 kg)^{7,8,h,i} (category 1 for stage III; category 2A for stage II) (except tumors that are positive for *EGFR* exon 19 deletion or exon 21 L858R mutations)
- Osimertinib 80 mg once daily until disease progression (category 1 for stage III; category 2A for stage II) if *EGFR* exon 19 deletion or L858R^{9,i}

^a For patients with superior sulcus tumors, the recommendation is for 2 cycles concurrent with RT and 2 more cycles after surgery. Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, et al. Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non-small-cell lung carcinomas: long-term results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). J Clin Oncol 2007;25:313-318.

^b Regimens can be used as preoperative/adjuvant chemotherapy/RT.

^c Regimens can be used as definitive concurrent chemotherapy/RT.

^d For eligible patients, durvalumab may be used after noted concurrent chemotherapy/RT regimens.

^e For eligible patients, osimertinib may be used after noted concurrent chemotherapy/RT regimens in patients with *EGFR* exon 19 deletion or L858R.

^f If using durvalumab or osimertinib, additional chemotherapy after radiation is not recommended. If not using durvalumab or osimertinib, an additional 4 cycles of pemetrexed 500 mg/m² may be used.

^g If using durvalumab or osimertinib, additional chemotherapy after radiation is not recommended. If not using durvalumab or osimertinib, an additional 2 cycles every 21 days of paclitaxel 200 mg/m² and carboplatin AUC 6 may be used.

^h In patients with tumors that are positive for *EGFR* exon 19 deletion or exon 21 L858R mutations there is risk of toxicity when TKI is administered in temporal proximity to immunotherapy.

ⁱ For patients who have received sequential chemoradiation, durvalumab can be considered as consolidation immunotherapy or, if *EGFR* exon 19 deletion or L858R, osimertinib is recommended.

Eficacitatea și siguranța terapiei cu DCI Osimertinib pentru tratamentul pacienților adulți cu NSCLC local avansat, nerezecabil, cu tumori care prezintă deleții în exonul 19 sau mutații de substituție în exonul 21 (L858R) ale EGFR, fără progresia bolii în timpul sau după radio-chimioterapie cu compuși pe bază de platină

Pacienți cu NSCLC în stadiu local avansat, nerezecabil și mutație EGFR pozitivă – studiul LAURA

Eficacitatea și siguranța TAGRISSO în tratamentul pacienților cu NSCLC în stadiu local avansat, nerezecabil și mutație EGFR pozitivă, fără progresia bolii în timpul sau după radio-chimioterapie cu compuși pe bază de platină cu intenție curativă, au fost evaluate în cadrul unui studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo (LAURA). Pacienții au fost tratați cu radio-chimioterapie administrată concomitent (CCRT) sau secvențial (SCRT), iar cel puțin 2 cicluri sau 5 doze săptămânale de chimioterapie cu compuși pe bază de platină și o doză totală de radiații de 60 Gy ±10% (de la 54 Gy până la 66 Gy) trebuiau finalizate într-o perioadă ≤6 săptămâni înainte de randomizare. Probele de țesut tumoral de la pacienți trebuiau să prezinte mutație EGFR, fie deleția în exonul 19, fie mutație L858R în exonul 21, identificată la testarea în laboratorul central sau local, folosind un test autorizat/aprobat.

Pacienții au fost randomizați (2:1) pentru a primi tratament cu TAGRISSO 80 mg oral, o dată pe zi (n=143) sau placebo (n=73). Randomizarea a fost stratificată în funcție de strategia anterioară de radio-chimioterapie (CCRT vs SCRT), stadiul tumoral înainte de radio-chimioterapie (IIIA vs IIIB/IIIC) și în funcție de cohorta din China. Pacienții au

continuat să primească tratamentul din studiu până la apariția intoleranței sau confirmarea progresiei bolii. Trecerea din grupul cu placebo la TAGRISSO a fost permisă în cazul progresiei bolii.

Obiectivul primar de eficacitate a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) evaluată de comitetul central independent (Blinded Independent Central Review, BICR). Alte obiective de eficacitate au fost SG și SFP la nivel SNC, determinate de medicul specialist neurolog cu competență în imagistică din BICR.

Caracteristicile demografice și clinice de la momentul inițial în populația generală au fost: vârsta mediană de 63 de ani (interval 36-84 de ani), vârsta ≥ 75 de ani (13%), femei (61%), rasă asiatică (82%), rasă caucaziană (14%), nefumători (70%). Statusul de performanță OMS de la momentul inițial a fost 0 (51%) sau 1 (49%); 35% dintre pacienți au prezentat NSCLC în stadiul IIIA, 49% în stadiul IIIB și 16% stadiul IIIC. Referitor la statusul mutației EGFR, 54% au fost deleții în exonul 19 și 45% au fost mutații L858R în exonul 21. Înainte de randomizare, 89% dintre pacienți au primit CCRT și 11% au primit SCRT. Toți pacienții au primit chimioterapie cu compuși pe bază de platină (55% chimioterapie pe bază de carboplatină și 44% chimioterapie pe bază de cisplatină). Doza mediană totală de radiații a fost 60 Gy pentru pacienții din ambele brațe de tratament.

Tratamentul cu TAGRISSO administrat după radio-chimioterapie cu compuși pe bază de platină a determinat îmbunătățire semnificativă statistic a SFP comparativ cu placebo (maturitate 56%; ÎI 95%: 0,10 – 0,24; $P < 0,001$, mediană de 39,1 luni și, respectiv, 5,6 luni).

Conform protocolului, toți pacienții au efectuat un examen imagistic cu rezonanță magnetică nucleară (RMN) la nivel cerebral și toți, mai puțin unul, au avut programate examene RMN la nivel cerebral în timpul tratamentului. O proporție redusă de pacienți din grupul cu TAGRISSO au prezentat leziuni noi la nivelul SNC, conform evaluării medicului neurolog cu competență imagistică, comparativ cu pacienții din grupul cu placebo (17/143 [12%] și, respectiv, 26/73 [36%]).

La momentul analizei intermediare pentru SG (DCO: 5 ianuarie 2024) nu a fost atinsă semnificația statistică.

Cincizeci din 62 de pacienți (80,6%) din grupul care a primit placebo au fost tratați cu TAGRISSO după confirmarea progresiei bolii de BICR.

Rezultatele privind eficacitatea din studiul LAURA sunt prezentate în Tabelul 1, iar reprezentarea Kaplan-Meier a SFP este prezentată în Figura 1.

Tabelul 1. Rezultate de eficacitate din studiul LAURA

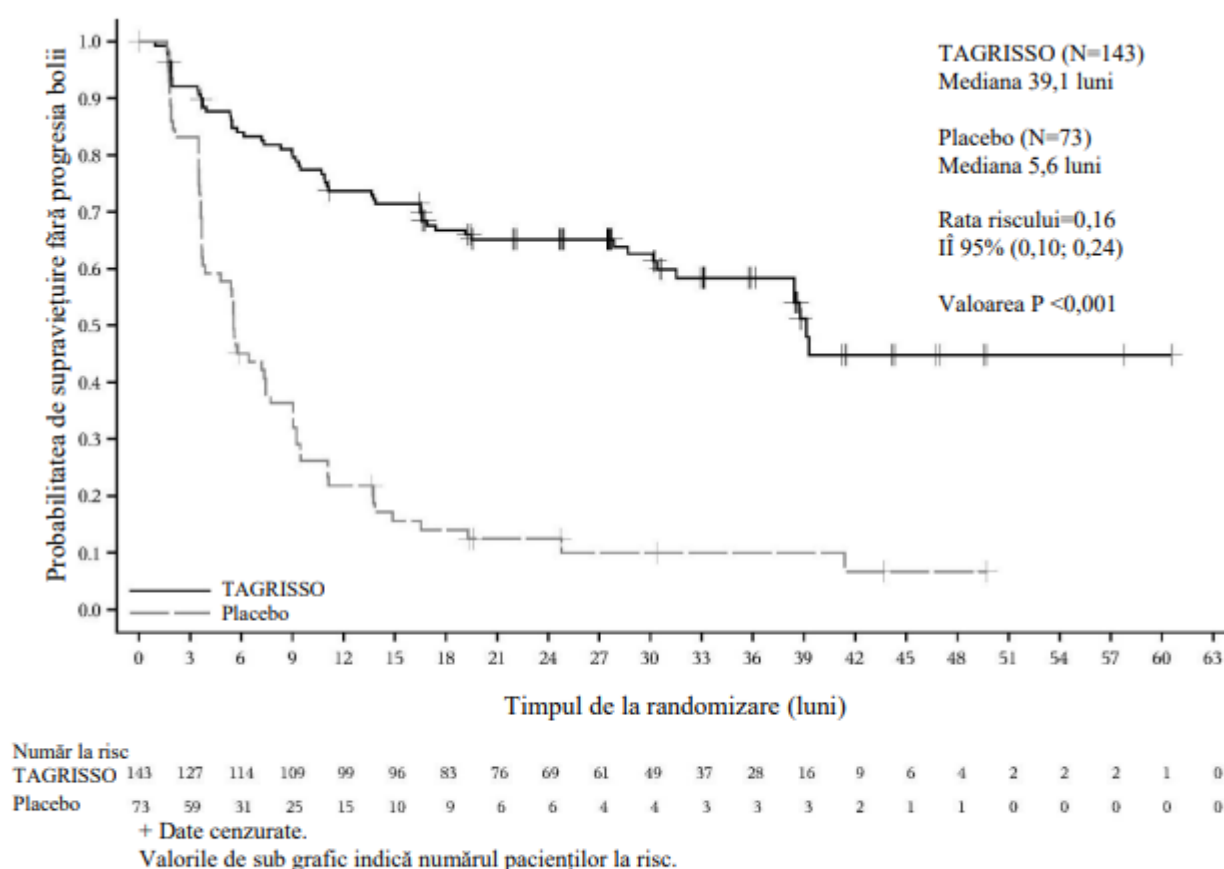
Parametru de eficacitate	TAGRISSO (N=143)	Placebo (N=73)
Supraviețuirea fără progresia bolii^a		
Numărul (%) de evenimente	57 (40)	63 (86)
SFP mediană, luni (ÎI 95%)	39,1 (31,5; NC)	5,6 (3,7; 7,4)
RR (ÎI 95%); valoarea P	0,16 (0,10; 0,24); $P < 0,001$	

Supraviețuirea globală		
Numărul (%) de decese	28 (20)	15 (21)
SG mediană, luni (ÎI 95%)	54,0 (46,5; NC)	NC (42,1; NC)
RR (ÎI 95%); valoarea P	0,81 (0,42; 1,56); P=0,530 ^a	

RR= Rata riscului; ÎI= Interval de încredere, NC= Nu a putut fi calculat Rezultatele SFP evaluate de BICR. Timpul median de monitorizare pentru SFP la toți pacienții a fost 22,0 luni în grupul tratat cu TAGRISSO și 5,6 luni în grupul cu placebo.

^a Ajustată pentru o analiză intermediară (maturitatea datelor 20%) unde a fost necesară o valoare p

Figura 1. Grafic Kaplan-Meier privind supraviețuirea fără progresia bolii evaluată de BICR în studiul LAURA



Rezumatul datelor de siguranță

Studii la pacienți cu NSCLC cu mutație EGFR pozitivă

Siguranța TAGRISSO în monoterapie se bazează pe date cumulate de la 1956 pacienți cu cancer bronho-pulmonar altul decât cu celule mici și mutație EGFR pozitivă. Acești pacienți au primit TAGRISSO 80 mg zilnic în cinci studii clinice randomizate de fază 3 (ADAURA, adjuvant; FLAURA și FLAURA2 (brațul cu monoterapie), prima linie; **LAURA** (după radio-chimioterapie cu compuși pe bază de platină) și AURA3, numai linia a doua), în două studii de fază 2 cu

un singur braț de tratament (AURAex și AURA2, linia a doua sau după) și într-un studiu de fază 1 (AURA1, prima linie sau după). Cele mai multe reacții adverse au avut severitate de grad 1 sau 2. Cele mai frecvent raportate reacții adverse (RA) la medicament au fost diaree (46%), erupție cutanată tranzitorie (45%), paronichie (33%), xerodermie (31%) și stomatită (23%). Reacțiile adverse de grad 3 și 4 în studiile clinice au fost raportate în 11% și, respectiv, 0,2%. La pacienții care au primit TAGRISSO 80 mg zilnic, reducerea dozei din cauza reacțiilor adverse a fost observată în 3,4% din cazuri. Întreruperea tratamentului din cauza reacțiilor adverse a fost de 5,5%.

2.2 Dovada compensării în statele membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, compania AstraZeneca Pharma SRL, a declarat pe proprie răspundere că medicamentul Tagrisso este rambursat pentru indicația de la punctul 1.9 în **3 state** membre ale Uniunii Europene după cum urmează: Germania, Luxemburg și Franța.

3. CONCLUZIE

Conform OMS nr. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI Osimertinib și DC Tagrisso 40 mg comprimate filmate, Tagrisso 80 mg comprimate**, pentru indicația „TAGRISSO în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu NSCLC local avansat, nerezecabil, cu tumori care prezintă deleții în exonul 19 sau mutații de substituție în exonul 21 (L858R) ale EGFR, fără progresia bolii în timpul sau după radio-chimioterapie cu compuși pe bază de platină”, **întreține 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: DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, 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.**

4. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI Osimertinib și DC Tagrisso 40 mg comprimate filmate, Tagrisso 80 mg comprimate**, pentru indicația „TAGRISSO în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu NSCLC local avansat, nerezecabil, cu tumori care prezintă deleții în exonul 19 sau mutații de substituție în exonul 21 (L858R) ale EGFR, fără progresia bolii în timpul sau după radio-chimioterapie cu compuși pe bază de platină”.

Referințe bibliografice:

1. RCP TAGRISSO, INN-osimertinib
2. EPAR Tagrisso, INN - Osimertinib
3. NCCN guidelines 2025, NSCLC, versiunea 3
4. ESMO <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2821%2904279-4>
5. ESMO [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)42150-9/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)42150-9/pdf)
6. Updates in Management of Unresectable Stage III Non Small Cell Lung Cancer: A Radiation Oncology Perspective - PMC
7. Consolidation Osimertinib Versus Durvalumab Versus Observation After Concurrent Chemoradiation in Unresectable EGFR-Mutant NSCLC: A Multicenter Retrospective Cohort Study - Journal of Thoracic Oncology

Raport finalizat în data de: 14.04.2025

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