



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: Osimertinib

**INDICAȚIE: TRATAMENTUL PACIENȚILOR ADULȚI CU CANCER BRONHOPULMONAR
ALTUL DECÂT CU CELULE MICI LOCAL AVANSAT SAU METASTAZAT, CU MUTAȚIE
POZITIVĂ T790M A RECEPTORULUI PENTRU FACTORUL DE CREȘTERE EPIDERMAL**

Data depunerii dosarului

08.05.2017

Număr dosar

25377

PUNCTAJ: 85



DATE GENERALE

- DCI: Osimertinib
- DC: Tagrisso 80 mg comprimate filmate
- Cod ATC: L01XE35
- Data eliberării APP: 02.02.2016
- Detinatorul de APP: AstraZeneca AB Suedia
- Tip DCI: nouă
- Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	comprimate filmate
Concentrația	80mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	cutie cu blistere perforate unidoza Al/Al, 28x1 (4 blistere) comprimate filmate

- Preț (lei) conform CaNaMed martie 2017

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	31097.48
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	1110.62

- Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP-ului Tagrisso [1]

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Tagrisso este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer bronhopulmonar altul decât cu celule mici local avansat sau metastazat, cu mutație pozitivă T790M a receptorului pentru factorul de creștere epidermal.	Doza recomandată este de 80 mg osimertinib o dată pe zi.	Până la progresia bolii sau până la apariția unei toxicități inacceptabile

Grupe speciale de pacienți

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

Insuficiență hepatică

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); se recomandă prudență la administrarea Tagrisso la acești pacienți. Siguranța și eficacitatea acestui medicament nu au fost stabilite la pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă. Până când vor fi disponibile date suplimentare, utilizarea la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă nu este recomandată.



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

Insuficiență renală

Nu este recomandată ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Sunt disponibile date limitate la pacienți cu insuficiență renală severă. Siguranța și eficacitatea acestui medicament nu au fost stabilite la pacienți cu boală renală în stadiu terminal [clearance la creatinină (ClCr) <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.

EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)

HAS : Autoritatea de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Franța a publicat la 29 martie 2017 pe site-ul oficial raportul de evaluare al medicamentului cu DCI Osimertinib și denumirea comercială Tagrisso cu indicația: „*tratamentul pacienților adulți cu cancer bronhopulmonar altul decât cu celule mici local avansat sau metastazat, cu mutație pozitivă T790M a receptorului pentru factorul de creștere epidermal (EGFR)*” [2].

Tagrisso este inhibitor de tyrozin kinază ce vizează mutația de la nivelul EGFR, prezentă în 10 până la 15% din cazurile de cancer pulmonar cu celule care nu sunt mici. Mutația T790M se regăsește la 50%-60% dintre pacienții tratați anterior cu un inhibitor de tyrozin kinază anti EGFR și constituie un factor de rezistență la acest tratament. În 1% din cazuri, mutația T790M a fost evidențiată la momentul diagnosticului de cancer bronhopulmonar.

Această afecțiune este a doua ca frecvență pentru bărbați și a treia pentru femei, reprezentând prima cauză de mortalitate oncologică.

Cancerul pulmonar altul decât cel cu celule mici reprezintă aproape 85% dintre toate tipurile de cancere pulmonare. În stadiile local avansate sau metastatice, pacienții nu sunt eligibili pentru intervenție chirurgicală, tratamentul lor bazându-se pe terapia sistemică.

Prima linie terapeutică recomandată, pentru cazurile în care este prezentă mutația EGFR, este monoterapia cu un inhibitor de tirozin kinază anti EGFR: gefitinib (Iressa), erlotinib (Tarceva) sau afatinib (Giotrif). Treptat, însă, majoritatea pacienților dezvoltă rezistență la aceste tratamente, datorită apariției frecvente de mutații la nivelul genei ce codifică receptorul factorului de creștere epidermal.

Linia a doua terapeutică este reprezentată de asocierea dintre un medicament pe bază de platină (cisplatină sau carboplatină) și unul din următoarele medicamente: gemcitabină, vinorelbina, taxani (docetaxel sau paclitaxel) sau pemetrexed. Bevacizumabul poate fi asociat chimioterapiei, dacă nu există contraindicații de administrare, iar pacienții prezintă un indice de performanță 0-1.





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

S-a constatat că supraviețuirea la 5 ani a pacienților aflați în stadiul local avansat sau metastatic de cancer bronhopulmonar este inferioară procentului de 5%. Administrarea de osimertinib nu a influențat supraviețuirea globală a pacienților însă au existat alte beneficii semnificative aduse de utilizarea medicamentului în neoplasmul pulmonar.

Datele analizate de Comisia de Transparență privind eficacitatea și siguranța medicamentului osimertinib în cancerul bronhopulmonar au provenit din 2 studii clinice (AURA de fază I/II și AURA 2 de fază II), o meta-analiză, RCP-ul Tagrisso și rezultatele obținute în urma acordării autorizației de utilizare temporară nominativă. Studiul clinic AURA de fază I/II s-a desfășurat pe parcursul a 3 etape. Experții francezi au evaluat doar rezultatele obținute în a treia etapă a acestui studiu.

Ultima etapă a studiului AURA (faza de extensie) a avut același obiectiv principal ca studiul AURA2: evaluarea eficacității și tolerabilității osimertinib la pacienții diagnosticați cu neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici, cu mutații EGFR și T790M, care a progresat după una sau mai multe linii de tratament, dintre care una cu un inhibitor de tyrozin kinază anti-EGFR.

Criteriile de includere în studii au fost:

- vârsta >18 ani
- neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici, local avansat sau metastatic confirmat citologic sau histologic, neeligibil pentru intervenții chirurgicale curative sau pentru radioterapie
- tumoră care a progresat după una sau mai multe linii de tratament, dintre care una care cuprinde un inhibitor de tyrozin kinază anti-EGFR
- mutație pozitivă EGFR T790M .

Criteriile de neinclusiune în studii au fost:

- tratamente urmate în prealabil cu:
 - un inhibitor de tyrozin kinază anti-EGFR (erlotinib, gefitinib sau afatinib) administrat timp de 8 zile, precedând primei doze de osimertinib;
 - chimioterapie, osimertinib sau alt tratament antitumoral administrat în timpul celor 14 de zile care preced administrarea primei doze de osimertinib;
 - osimertinib sau rociletinib* (*numai în cazul studiului AURA 2);
 - inhibitor al CYP 2C8;
 - inhibitor sau inductor al CYP3A4;
 - un medicament de investigație clinică, înainte de prima administrare a osimertinibului (în studiul AURA2);
- intervenție chirurgicală cu 4 săptămâni înainte de prima doză de osimertinib;
- radioterapie pe suprafață mare cu 4 săptămâni înainte de prima doză de osimertinib;



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

- radioterapie pe suprafață limitată (paleativ) cu 7 zile înainte de prima doză de osimertinib (în studiul AURA);
- compresie medulară sau prezența metastazelor cerebrale;
- interval QT >470ms sau prezența factorilor care determină alungirea intervalului QT;
- aritmie;
- interval PR >250ms.

Pacienții înrolați în aceste două studii au primit osimertinib în doză de 80 mg/zi.

Studiile au prezentat același criteriul principal de evaluare a eficacității: rata de răspuns global (răspuns complet sau parțial) apreciată de un comitet central independent care nu cunoștea design-ul studiului.

Parametri secundari de eficacitate urmăriți în ambele studii au fost:

- durata răspunsului,
- rata de control a bolii (obținerea răspunsului complet sau parțial sau menținerea stabilității bolii pentru minim 6 săptămâni)
- supraviețuirea fără progresia bolii (SFP)
- supraviețuirea globală.

Rezultatele studiilor discutate de experții francezi au provenit din analize intermediare efectuate la 01.11.2015, după perioade de supraveghere a pacienților de 12 luni.

Rezultatele obținute au fost următoarele:

- 411 pacienți au fost incluși în ambele studii
- 201 pacienți au participat în faza de extensie a studiului AURA
- 210 pacienți au fost înrolați în studiul AURA 2
- caracteristicile pacienților randomizați au fost similare:
 - mediana vârstei a fost de 62,2 ani
 - majoritatea pacienților au fost de sex feminin (67,9%)
 - majoritatea pacienților au prezentat cancer bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici de tip adenocarcinom (96,2%), cu stadiul metastatic (96,1%) și cu afectare viscerală (83%)
 - 32% dintre pacienți au prezentat un eșec terapeutic la o linie de tratament
 - 23% dintre pacienți au prezentat eșec terapeutic la două linii de tratament
 - 17% dintre pacienți au prezentat eșec terapeutic la trei linii de tratament
 - 28% dintre pacienți au prezentat eșec terapeutic la patru linii de tratament



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

- toți pacienții au fost tratați cu cel puțin un inhibitor de tyrozin kinază anti-EGFR, 41% cu 2 sau mai mulți inhibitori de tyrozin kinază anti-EGFR

Criteriul principal de evaluare a eficacității

- 66% dintre pacienții evaluabili (397), din cele două studii, au prezentat un răspuns global ([IC95%=61,1;70,65])
- 98% dintre răspunsurile terapeutice obținute în ambele studii, au fost parțiale și doar 6 răspunsuri au fost considerate complete

Tabel 1: Procentul de răspuns global, populația evaluată (n=397/411)

	AURA extindere N=201	AURA 2 N=210	TOTAL N=411
Numărul de pacienți evaluabili	198	199	397
Răspunsul global, n (%)	122 (61,6)	140 (70,4)	262 (66,0)
Răspuns complet, n (%)	0	6 (3,0)	6 (1,5)
Răspuns parțial, n (%)	122 (61,3)	134 (67,8)	256 (64,5)
Răspunsul global cu tratament de linia a II-a, n (%)	38 (62,3)	46 (73,0)	84 (67,7)
Răspunsul global cu tratament de linia III-a, n (%)	84 (61,3)	94 (69,1)	178 (65,2)

Criteriile secundare de evaluare a eficacității

- rata de control a bolii a fost de 90,9% [IC95%=87,7; 93,6], conform rezultatelor însumate provenite din cele două studii (pentru faza de extensie a studiului AURA rata de control a bolii a fost de 90,4%, iar pentru studiul AURA 2, rata de control a bolii a fost de 91,5%)
 - 262 dintre pacienții înrolați în ambele studii, au obținut un răspuns obiectiv
 - 116 dintre pacienții randomizați în ambele studii, au prezentat progresia bolii sau au decedat
 - durata mediană a răspunsului tumoral a fost de 12,5 luni, 95% CI [11,1; NC], conform rezultatelor însumate provenite din cele două studii (15,2 luni, în faza de extensie a studiului AURA și 11,4 luni în studiul AURA 2)
 - după o perioadă de urmărire de 13 luni, valoarea mediană a supraviețuirii fără progresia bolii a fost de 11,0 luni, IC 95%= [9,6; 12,4], conform rezultatelor însumate provenite din cele două studii
 - după o perioadă de urmărire de 13,8 luni, valoarea mediană a supraviețuirii globale nu a fost atinsă în faza de extensie a studiului AURA faza de extensie
 - după o perioadă de urmărire de 13,0 luni, valoarea mediană a supraviețuirii globale nu a fost atinsă nici în studiul AURA 2
 - din cei 411 pacienți înrolați în cele două studii, 98 dintre ei au decedat (23,8%), iar procentul de supraviețuire la 12 luni a fost de 78,8% (95% CI [75,6; 83,4]).



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

Tabel 2: Supraviețuirea fără progresia bolii (populația ITT)

	AURA extindere N=201	AURA 2 N=210	TOTAL N=411
Mediana SSP (luni) IC 95%	12,3 [9,5 ; 13,8]	9,9 [8,5 ; 12,3]	11,0 [9,6 ; 12,4]
SSP la 3 luni (%) IC 95%	81,5 [75,3 ; 86,2]	85,0 [79,3 ; 89,2]	83,3 [79,3 ; 86,6]
SSP la 6 luni (%) IC 95%	70,0 [63,0 ; 75,9]	70,9 [64,1 ; 76,7]	70,4 [65,7 ; 74,7]
SSP la 9 luni (%) IC 95%	57,6 [50,3 ; 64,2]	56,3 [49,1 ; 62,9]	56,9 [51,8 ; 61,6]

SSP=supraviețuirea fără progresia bolii

Meta-analiza prezentată de solicitant, efectuată pentru a compara indirect osimertinibul cu alte terapii oncologice, a fost considerată neadecvată de către Comisia de Transparență, existând multe erori bias.

Criteriile de evaluare a siguranței

- 98,8% dintre pacienții înrolați în cele două studii expuse mai sus, au prezentat cel puțin un eveniment advers
- 36,3% dintre pacienții din cele două studii, au raportat cel puțin un eveniment advers de grad 3
- 26% dintre pacienții încadrați în cele două studii au prezentat un eveniment advers grav
- 40% dintre evenimentele adverse raportate în cele două studii, au condus la decesul pacienților, conform tabelului prezentat de mai jos

Tabel 3: Profilul de siguranță al osimertinibului conform rezultatelor din două studii clinice

	AURA extindere N=201	AURA 2 N=210	TOTAL N=411
Incidența de apariție a unui eveniment advers, n (%)	199 (99,0)	207 (98,6)	406 (98,8)
Incidența de apariție a unui eveniment advers de grad 3 sau mai mare, n (%)	77 (38,3)	72 (34,3)	149 (36,3)
Incidența de apariție a unui eveniment advers grav, n (%)	55 (27,4)	52 (24,8)	107 (26,0)
Incidența evenimentelor adverse care au condus la deces, n (%)	7 (3,5)	7 (3,3)	14 (3,4)
Incidența evenimentelor adverse care au condus la întreruperea tratamentului, n (%)	15 (7,5)	11 (5,2)	26 (6,3)
Incidența evenimentelor adverse care au condus la reducerea dozei de osimertinib, n (%)	46 (22,9)	45 (21,4)	22,1)



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

A doua analiză intermediară realizată la 01.05.2015, a evidențiat că cele mai frecvente evenimente adverse raportate în cele două studii au fost la nivelul aparatului respirator, torace și mediastin (8,3%) și la nivelul sistemului sangvin și limfatic (3,9%). 12 dintre pacienții înrolați în cele două studii au prezentat alungirea intervalului QT: pentru un singur pacient s-a raportat alungirea intervalului QT >500 msec, ceilalți pacienți prezentând intervale QT >60 msec.

Conform RCP Tagrisso, cele mai frecvente ($\geq 1/10$) evenimente adverse raportate de pacienții tratați cu osimertinib au fost: diaree, stomatită, rash, xerodermie, paronichie, prurit, scăderea nr. de trombocite, scăderea nr. de leucocite și scăderea nr. de neutrofile.

În planul de gestionare a riscului pentru osimertinib,

- riscurile importante identificate au fost: pneumopatia interstițială și alungirea intervalului QT
- riscurile potențial importante au fost: apariția toxicității, reacția cutanată severă, diareea severă, toxicitatea oculară și hepatotoxicitatea.

Osimertinibul a fost disponibil în Franța începând din 07.04.2015 ca urmare a acordării autorizației temporare de utilizare nominală, iar ulterior, începând din 04.09.2015 administrarea medicamentului s-a efectuat în baza eliberării autorizației temporare de utilizare de tip cohortă. Pacienții adulți care au primit acest tratament au fost diagnosticați cu neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici, stadiu local avansat sau metastatic, cu mutație EGFR prezentă, considerați neeligibili pentru a fi incluși într-un studiu clinic și a căror boală neoplazică a progresat în timpul sau după tratamentul cu un inhibitor de tyrozin kinază și chimioterapie pe bază de platină, fie au manifestat intoleranță la chimioterapie.

La 24.12.2015, 229 pacienți au fost tratați cu osimertinib ca urmare a acordării autorizației temporare de utilizare de tip cohortă, dintre care 112 au fost tratați în prealabil cu acest medicament eliberat ca urmare a acordării autorizației temporare de utilizare nominală.

Mediana vârstei pentru majoritatea pacienților a fost de 69 de ani, predominând femeile (67,8%), nefumătoare (75,9%), diagnosticate cu tumoră de tip adenocarcinom (98,2%) și stadiu metastatic (98,6%).

Mutația T790M a fost prezentă la 25 din 228 de pacienți evaluabili, ceilalți dobândind mutația ca urmare a tratamentului cu inhibitori de tyrozin kinază.

Toți pacienții au fost pretratați cu un inhibitor de tyrozin kinază (66,2% ca primă linie terapeutică, 37,7% ca a doua linie terapeutică), iar 83,8% au primit anterior o dublă asociere de chimioterapice pe bază de platină (41,7% ca primă linie terapeutică, 42,1% ca a doua linie terapeutică).

35,3% dintre pacienții tratați cu osimertinib au prezentat intoleranță la săruri de platină, iar 12,8% nu au primit chimioterapie.

Osimertinibul, administrat ca urmare a eliberării autorizațiilor temporare de utilizare, a fost administrat ca tratament de linia a doua (22,8%), a treia (33,8%), a patra (19,7%) și respectiv a cincea (23,7%) pentru cancerul bronhopulmonar.



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

Având în vedere cele expuse mai sus, Comisia de Transparență a decis că osimertinibul aduce un beneficiu terapeutic important și poate fi privit ca terapie de primă intenție pentru cancerul bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici, local avansat sau metastatic, cu mutație EGFR pozitivă, care a progresat sub terapie cu un inhibitor de tyrozin kinază.

Raportat la alte terapii oncologice disponibile, destinate aceleiași afecțiuni, precum inhibitorii de tyrozin kinază (gefitinib, erlotinib, afatinib) sau diferite asociații chimioterapice (ce includ carboplatină sau cisplatină și gemcitabină sau vinorelbină sau paclitaxel sau docetaxel, la care poate fi asociat și bevacizumabul), osimertinibul nu prezintă beneficii adiționale, conform opiniei experților francezi.

Comisia de Transparență a acordat la 21 septembrie 2016 avizul favorabil rambursării osimertinibului în procent de 100%, prin sistemul asigurărilor de sănătate pentru indicația menționată mai sus.

2. ETM bazată pe cost-eficacitate

NICE: Raportul de evaluare pentru medicamentul osimertinib a fost publicat pe site-ul Institutului Național de Excelență în Sănătate și Îngrijiri Medicale din Marea Britanie la 26 octombrie 2016 [3].

Conform acestui raport, osimertinib este recomandat ca opțiune de tratament în cancerul pulmonar cu celule care nu sunt mici, local avansat sau metastatic, cu mutație pozitivă EGFR, T790M pentru pacienții adulți care au primit tratament de primă linie cu un inhibitor de tirozin kinază EGFR. Este propusă rambursarea osimertinibului prin programul destinat medicamentelor oncologice în condițiile în care sunt respectate prevederile contractuale impuse.

Neoplasmul pulmonar cu celule care nu sunt mici și mutație EGFR pozitivă prezintă o prognoză nefavorabilă și este necesar un tratament nou mai bine tolerat.

Ratele de răspuns global crescute observate în urma administrării osimertinibului determină ameliorarea calității vieții și reprezintă beneficiul adițional al medicamentului comparativ cu dubletul chimioterapic pe bază de platină. Chimioterapia cu dubletul de săruri de platină reprezintă un comparator relevant pentru Tagrisso în practica clinică din Marea Britanie.

Informațiile referitoare la eficacitatea clinică a osimertinibum au fost obținute din studiile AURA și AURA 2 descrise anterior în raport. Aceste studii clinice prezintă un design conform cu buna practică în domeniu și prezintă un caracter general aplicabil în practica clinică. Interpretarea rezultatelor a reprezentat o provocare în absența unui comparator direct și datorită numărului mic de date privind supraviețuirea globală, considerate în marea majoritate imature (23.8% dintre pacienți au decedat în studiul clinic AURA). Mediana supraviețuirii globale nu a putut fi calculată în baza informațiilor colectate.

Rezultatele obținute au demonstrat că osimertinib ameliorează supraviețuirea fără progresia bolii cu 4.4 luni comparativ cu chimioterapia pe bază de săruri de platină (9.7 luni comparativ cu 5.2 luni) la pacienții care utilizează medicamentul ca terapie de linia a doua sau ulterioară.





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

Cele mai frecvente reacții adverse asociate cu osimertinib sunt diaree, prurit, xerodermie și reducerea numărului trombocitelor și al unor limfocite. Per total, medicamentul a fost mai bine tolerat decât chimioterapia.

Experții evaluatori au luat în considerare analiza de utilitate propusă de compania solicitantă. Includerea răspunsului la tratament în modelul propus a determinat o modificare minoră a valorii ICER (indice incremental de cost-eficacitate).

Modelul economic al companiei pentru estimarea supraviețuirii a fost de tip cohortă cu un orizont de timp de maxim 15 ani. Experții au acceptat modelul considerând că este optim pentru procesul decizional.

Extrapolările folosite de companie au determinat un câștig de 6.5 luni și o valoare incrementală a supraviețuirii fără progresia bolii de 21.0 luni pentru osimertinib comparativ cu chimioterapia cu săruri de platină.

Experții au precizat că estimarea ICER poate varia considerabil în funcție de extrapolarea utilizată, ceea ce implică un grad crescut de incertitudine cu privire la datele obținute referitoare la supraviețuirea globală.

Valorile de utilitate folosite de companie au fost considerate incerte deoarece se bazează pe date privind calitatea vieții (EQ-5D-5L) din afara Marii Britanii, colectate de la un număr mic de pacienți care ar putea afecta validitatea la compararea cu cele obținute de la populația generală. Experții au căzut de acord că durata până la discontinuarea tratamentului a fost inclusă în mod corect în analiza companiei.

Conform analizei companiei s-a obținut un ICER de £ 41 705 per QALY câștigat pentru osimertinib comparativ cu chimioterapia cu săruri de platină, după administrarea la pacienții a căror boală a progresat după inhibitori de tirozinază.

Experții evaluatori au obținut următoarele valori ale ICER: £ 60 663 (utilitatea estimată de companie) și £ 70 776 per QALY câștigat (utilitatea estimată de experții ERG).

Compania a negociat prețul medicamentului osimertinib, în cadrul unei scheme de acces pentru pacienți (PAS), cu Departamentul de Sănătate. A fost stabilit un discount simplu aplicat în momentul cumpărării sau facturării. În septembrie 2016 un acord privind managementul accesului a înlocuit PAS.

Comitetul a concluzionat că osimertinib prezintă un câștig de 3 luni în ceea ce privește supraviețuirea globală și îndeplinește criteriile unei terapii care prelungește supraviețuirea în neoplasmul pulmonar cu celule care nu sunt mici, local avansat sau metastatic, cu mutație pozitivă EGFR, T790M pentru pacienții adulți care au primit tratament de primă linie cu un inhibitor de tirozinază EGFR.

SMC: Consorțiul Scoțian al Medicamentelor a evaluat osimertinibul ca opțiune terapeutică în cancerul bronhopulmonar cu celule care nu sunt mici și a recomandat rambursarea acestui medicament doar pentru pacienții care au primit anterior terapie cu inhibitori de tirozinază.

Raportul cu nr. 1214 publicat în 13 februarie 2017 pe site-ul oficial, cuprinde prezentarea rezultatelor provenite din studiile clinice AURA-faza de extensie, AURA 2 și AURA 3. Primele două studii au fost descrise la punctul 2.1. din acest raport.



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

Pentru primele două studii au fost prezentate rezultatele colectate până în noiembrie 2015. Conform analizei elaborate de compania care a solicitat evaluarea, rata de răspuns obiectiv la terapia cu osimertinib, ca urmare a prelucrării rezultatelor din ambele studii, a fost de 66% (95% CI: 61-71).

În studiul AURA-faza de extensie, rata de răspuns obiectiv a fost de 62% (95% CI: 54-68), iar în studiul AURA 2 de 70% (95% CI: 64-77). Rezultatele celor două studii de fază II au evidențiat că mediana duratei răspunsului la osimertinib a fost de 12,5 luni (95%CI: 11,1-nu a putut fi calculat), iar 227 din 411 pacienți proveniți din ambele studii au prezentat progresia bolii neoplazice sau au decedat (55% date complete). Estimarea preliminară a medianei supraviețuirii fără progresia bolii utilizând datele din ambele studii, a fost de 11 luni (95%CI: 9,6-12,4), iar procentul de pacienți care au supraviețuit fără progresia bolii la 12 luni a fost de 48% (95%CI: 42-52).

În studiul AURA 2 au fost raportate 21% de decese, iar rata de supraviețuire globală la 1 an a fost de 81% (95% CI: 75-86). Rezultatele acestui studiu au evidențiat ameliorarea simptomelor și o îmbunătățire a funcționalității după 54 de săptămâni de tratament.

Mediana duratei totale de tratament a fost de 13,2 luni în studiul AURA faza de extensie și respectiv de 13 luni, în studiul AURA 2. 99% dintre pacienți din studiul AURA 2 au raportat un eveniment advers și 34% au raportat un eveniment advers de grad 3 sau mai mare. Apariția evenimentelor adverse a determinat în 21% din cazuri întreruperea tratamentului administrat, în 2,9% reducerea dozei de osimertinib și în 5,2% discontinuitatea administrării medicamentului testat.

Cele mai obișnuite evenimente adverse raportate în cele două studii de fază II, au fost rash (41%; grad 3=1%) și diareea (38%; grad 3=1%).

Studiul de fază III AURA 3, a fost inclus pacienți cu stadiu metastatic de cancer nonmicrocelular, cu status de performanță de 0-1, a căror boală neoplazică a progresat sub terapia de primă linie cu inhibitori de tyrozin kinază. Toți pacienții au prezentat mutație T790M post terapie de primă linie. Acestora li s-a administrat randomizat în regim deschis fie tratament cu chimioterapie cu săruri de platină (pemetrexed 500 mg/m² + cisplatină 75mg/m² sau carboplatină) fie osimertinib (80mg/zi). 279 de pacienți au primit terapie cu osimertinib, iar 140 au primit pemetrexed cu săruri de platină. Pacienților care nu au prezentat progresia bolii neoplazice sub tratament chimioterapic li s-a permis continuarea tratamentului de întreținere cu pemetrexed, iar celor la care boala neoplazică a evoluat, li s-a permis trecerea pe brațul cu osimertinib. Tratamentele au fost administrate atât timp cât boala neoplazică nu a evoluat, iar efectele toxice inacceptabile nu au apărut.

Obiectivul principal al studiului a fost supraviețuirea fără progresia bolii la populația aflată în intenție de tratament.

Datele obținute până la data de 15 aprilie 2016, după o perioadă de supraveghere de 8,3 luni, au relevat că mediana supraviețuirii fără progresia bolii în grupul de pacienți tratați cu osimertinib a fost de 10,1 luni versus 4,4 luni în grupul tratat cu pemetrexed (HR=0,30, 95%CI=0,23-0,41, p<0,001). 44% dintre



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

pacienții care au primit osimertinib au supraviețuit fără progresia bolii la 12 luni după administrarea medicamentului versus 10% dintre pacienții tratați cu pemetrexed. Rata de răspuns obiectiv a fost de 71% în grupul tratat cu osimertinib și de 31% în grupul tratat cu chimioterapia cu săruri de platină (OR=5,39; 95% CI=3,47-8,48; p<0,001).

Rezultatele obținute la 6 luni de la administrarea osimertinibului au relevat o îmbunătățire semnificativă statistic a calității vieții pacienților, comparativ cu simptomatologia prezentată la începutul studiului și raportată la rezultatele obținute în grupul cu pemetrexed. Dispneea, tusea, durerea toracică, fatigabilitatea și reducerea apetitului alimentar au fost ameliorate semnificativ statistic în grupul cu osimertinib.

98% dintre pacienții care au fost tratați cu osimertinib au raportat un eveniment advers versus 99% dintre pacienții care au primit pemetrexed.

Cele mai frecvente (>20%) evenimente adverse înregistrate au fost:

- diareea (41% dintre pacienții cu osimertinib versus 11% dintre pacienții cu pemetrexed)
- rash (34% dintre pacienții cu osimertinib versus 5,9% dintre pacienții cu pemetrexed)
- xerodermie (23% dintre pacienții cu osimertinib versus 4,4% dintre pacienții cu pemetrexed)
- paronichia (22% dintre pacienții cu osimertinib versus 1,5% dintre pacienții cu pemetrexed)
- scăderea apetitului alimentar (18% dintre pacienții cu osimertinib versus 36% dintre pacienții cu pemetrexed)
- greața (16% dintre pacienții cu osimertinib versus 49% dintre pacienții cu pemetrexed)
- fatigabilitatea (16% dintre pacienții cu osimertinib versus 28 % dintre pacienții cu pemetrexed)
- constipația (14% dintre pacienții cu osimertinib versus 35% dintre pacienții cu pemetrexed)
- anemia (8% dintre pacienții cu osimertinib versus 30% dintre pacienții cu pemetrexed).

În rezumatul caracteristicilor produsului Tagrisso se menționează cazuri severe sau fatale de boală interstițială pulmonară asociate administrării de osimertinib.

Un rol important în decizia de rambursare a osimertinibului l-au avut și discuțiile purtate între reprezentanții pacienților, clinicienilor și evaluatorilor scoțieni. Participanții la această ședință au subliniat că rata de mortalitate observată în urma tratamentului chimioterapic a fost de 10%, iar în urma terapiei cu osimertinib a fost de 0,3%, iar beneficiile în privința supraviețuirii și a calității vieții obținute în urma terapiei cu osimertinib, comparativ cu pemetrexed, au fost substanțiale.

Un alt factor important care a stat la baza deciziei de rambursare a osimertinibului a fost luarea în considerare a schemei de acces a pacienților cu ajutorul căreia cost-eficacitatea tehnologiei evaluate a fost îmbunătățită.

IQWiG: Institutul pentru Evaluarea Calității și Eficienței în Asistența Medicală (IQWiG) a publicat pe site-ul oficial raportul de evaluare a medicamentului osimertinib indicat pentru tratamentul cancerului



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

pulmonar altul decât cel cu celule mici, local avansat sau metastatic, cu mutație pozitivă T790M a receptorului pentru factorul de creștere epidermal (raport datat 10.06.2016) [4].

Potrivit art. 35a (1) din Codul social german, cartea V, Comitetul federal comun (G-BA) a delegat IQWiG să evalueze, în vederea rambursării, beneficiile și riscurile prezentate de osimertinib, comparativ cu anumite medicamente utilizate în aceeași afecțiune, stabilite în prealabil de G-BA. Dosarul a fost trimis la IQWiGs la 15 martie în 2016.

Experții G-BA au identificat 3 categorii populaționale pentru care au stabilit comparatorii potriviți:

1. pacienți cu mutație T790M care au primit în prealabil tratament cu un inhibitor de tyrozin kinază EGFR
 - 1.a. pacienți pentru care chimioterapia citotoxică reprezintă o opțiune
 - 1.b. pacienți pentru care chimioterapia citotoxică nu reprezintă o opțiune
2. pacienți naivi la tratament cu mutație T790M *de novo*
 - 2.a. pacienți cu mutație activatoare EGFR
 - 2.b. pacienți cu status de performanță ECOG 0,1 sau 2
3. pacienți tratați în prealabil cu chimioterapie pe bază de platină și cu mutație T790M *de novo*
 - 3.a. pacienți pentru care este indicat tratamentul cu docetaxel, pemetrexed, gefitinib sau erlotinib
 - 3.b. pacienți pentru care este nu indicat tratamentul cu docetaxel, pemetrexed, gefitinib sau erlotinib.

Comparatorii propuși de G-BA pentru fiecare categorie de populație sunt expuși în tabelul următor:

Tabel 4: Categoriile populaționale și comparatorii adecvați

Populație		Comparatorul adecvat conform opiniei experților G-BA
1.	Pacienți cu mutație T790M care au primit în prealabil tratament cu un inhibitor de tyrozin kinază EGFR	
1.a.	Pacienți pentru care chimioterapia citotoxică reprezintă o opțiune	Chimioterapia citotoxică preferată de investigator <i>sau</i> Cel mai bun tratament suportiv, pentru pacienții care au primit în prealabil chimioterapie citotoxică ca alternativă la chimioterapie
1.b.	Pacienți pentru care chimioterapia citotoxică nu reprezintă o opțiune	Cel mai bun tratament suportiv
2.	Pacienți naivi la tratament cu mutație T790M de novo	gefitinib, erlotinib sau afatinib
2.a.	Pacienți cu mutație activatoare EGFR	<i>sau</i>
2.b.	Pacienți cu status de performanță ECOG 0,1 sau 2	cisplatină în asociere cu a treia generație de agenți citotoxici (vinorelbina sau gemcitabina sau docetaxel sau paclitaxel sau pemetrexed) <i>sau</i>



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

		carboplatină în asociere cu a treia generație de agenți citotoxici (opțiune terapeutică doar pentru pacienții care prezintă risc crescut de evenimente adverse datorate cisplatinei)
3.	Pacienți tratați în prealabil cu chimioterapie pe bază de platină și cu mutație T790M <i>de novo</i>	
3.a.	Pacienți pentru care este indicat tratamentul cu docetaxel, pemetrexed, gefitinib sau erlotinib	Docetaxel, pemetrexed <i>sau</i> gefitinib sau erlotinib (pentru pacienții cu mutație EGFR netratați cu gefitinib sau erlotinib)
3.b.	Pacienți pentru care este nu indicat tratamentul cu docetaxel, pemetrexed, gefitinib sau erlotinib	Cel mai bun tratament suportiv

Pentru prima situație (pacienți cu mutație T790M care au primit în prealabil tratament cu un inhibitor de tirozin kinază EGFR pentru care chimioterapia citotoxică reprezintă o opțiune) compania a prezentat:

- ❖ pentru osimertinib
 - 2 studii clinice prospective cu un singur braț de tratament (studiile clinice AURA ex, cu protocol D5160C00001 și AURA 2, cu protocol D5160C00002, ambele descrise mai sus)
- ❖ pentru chimioterapia citotoxică
 - 2 studii controlate randomizate (studiul IMPRESS, cu protocol D791LC0001 și studiul descris de Halmos în 2015)
 - 7 studii retrospective (Goldberg 2013, Mariano 2014, Masuda 2015, Park 2015, Shukuya 2015, Tseng 2014 și Wu 2010)
- ❖ pentru cel mai bun tratament suportiv
 - 1 studiu controlat randomizat (studiul LUX- Lung 1).

Nici unul dintre studiile prezentate de companie care au vizat comparatorii propuși de G-BA nu au evaluat aceeași indicație ca cea din studiile cu osimertinib.

Dintre studiile prezentate în care comparatorul ales a fost chimioterapia citotoxică numai în IMPRESS a fost investigat ca obiectiv explorator statusul mutațional T790M.

Studiul IMPRESS a fost un studiu randomizat dublu-orb, placebo-controlat, multicentric în care a fost comparată terapia asociată cu gefitinib, pemetrexed și cisplatină versus terapia asociată placebo, pemetrexed și cisplatină. Pacienții înrolați, diagnosticați cu neoplasm pulmonar altul decât cel cu celule mici, local avansat sau metastatic, au prezentat mutație EGFR pozitivă și progresia bolii neoplazice sub tratament de primă linie cu gefitinib (monoterapie). Prin urmare, chimioterapia a fost administrată ca a doua linie terapeutică după un inhibitor de tirozin kinază.





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

În studiile clinice AURA ex și AURA 2, pacienții înrolați au fost tratați în prealabil cu una sau mai multe linii de tratament.

O altă diferență dintre studii a reprezentat-o statusul mutațional T790M. Pacienții incluși în studiul IMPRESS au fost randomizați indiferent de prezența mutației T790M, 132 din 265 de pacienți primind tratament cu placebo, pemetrexed și cisplatină. Mutația T790M a fost identificată la 46% dintre pacienții (61 de pacienți) repartizați pe acest braț de tratament.

Comparativ cu IMPRESS, în cele două studii AURA, mutația pozitivă EGFR T790M a reprezentat unul dintre criteriile de includere.

Analiza prezentată de companie a relevat următoarele:

- nu există o diferență semnificativă statistic între tratamentul cu osimertinib și chimioterapie în privința supraviețuirii globale, a stării de sănătate evaluată cu ajutorul scalei VAS, EQ-5D și a ratei de întrerupere a tratamentului din cauza evenimentelor adverse,
- există o diferență semnificativă statistic în privința ratei de apariție a evenimentelor adverse de grad CTCAE ≥ 3 , în favoarea osimertinibului.

Experții institutului german au apreciat însă, că pentru a fi demonstrată existența unui beneficiu adițional pentru osimertinib comparativ cu chimioterapia este necesară obținerea unor efecte foarte mari în privința rezultatelor obiectivelor evaluate. S-a subliniat că efectul estimat pe baza datelor disponibile trebuie să fie atât de mare încât să permită excluderea cu ușurință a biasului sistemic. Întrucât acest efect nu a fost observat la nici unul dintre obiectivele analizate, nu a putut fi exprimată nici o concluzie privind beneficiul adițional în favoarea sau defavoarea osimertinibului.

În privința celorlalte studii depuse de companie, în care comparatorul a fost reprezentat de chimioterapie sau de cel mai bun tratament suportiv, experții institutului german au considerat că nu sunt relevante pentru a fi efectuată o analiză comparativă corespunzătoare (studiile nu au evaluat aceeași indicație cu cea din studiile în care s-a administrat osimertinib, statusul mutațional T790M nu a fost evaluat sau numărul de pacienți a fost foarte mic - studiul LUX- Lung 1, iar o parte din rezultatele obținute au fost absente).

În concluzie, osimertinibul nu a demonstrat nici un beneficiu adițional față de comparatorii propuși de G-BA. În raport se precizează că experții G-BA vor decide existența unui beneficiu adițional pentru osimertinib, în urma analizei economice.

GB-A : Pe site-ul oficial al Comitetului Federal Comun nu a fost publicată rezoluția pentru medicamentul cu DCI osimertinibum cu indicația de administrare în cancerul bronhopulmonar.

3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN ȚĂRILE UNIUNII EUROPENE

Conform informațiilor din formularul de cerere și declarațiilor DAPP depuse de solicitant, medicamentul cu DCI osimertinib este rambursat în 8 țări ale Uniunii Europene pentru a fi administrat în



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

indicația menționată la punctul 1.9: Austria, Danemarca, Franța, Grecia, Luxemburg, Olanda, Portugalia, Marea Britanie.

4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

4.1. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 12 luni

La data întocmirii acestui raport, în Hotărârea de Guvern cu nr. 720/2008, actualizată la 28 aprilie 2017, sunt incluse șase medicamente destinate tratării stadiului local avansat sau metastatic al cancerului bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici: docetaxel, pemetrexed, gemcitabină, erlotinib, bevacizumabum și crizotinibum.

Conform Ordinului 1301/500/2008, completat și modificat în aprilie 2017, aceste medicamente sunt rambursate prin sistemul asigurărilor sociale pentru anumite indicații terapeutice. Astfel,

1. Docetaxelul este compensat pentru următoarele indicații:
 - tratamentul pacienților cu cancer bronhopulmonar, altul decât cel cu celule mici, avansat loco-regional sau metastazat, după eșecul chimioterapiei.
 - în asociere cu cisplatină, pentru tratamentul pacienților cu cancer bronhopulmonar, altul decât cel cu celule mici, nerezecabil, avansat loco-regional sau metastazat, la pacienții care nu au primit anterior chimioterapie pentru această afecțiune.
2. Pemetrexedul este rambursat pentru următoarele indicații:
 - în asociere cu săruri de platină este indicat ca tratament de primă linie al cancerului pulmonar altul decât cel cu celule mici local avansat sau metastatic având o altă histologie decât cea cu celule predominant scuamoase
 - ca monoterapie în tratamentul de linia a doua la pacienți cu cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici, local avansat sau metastazat, având o altă histologie decât cea cu celule predominant scuamoase
 - ca monoterapie în tratamentul de întreținere în cazul cancerului pulmonar local avansat sau metastatic, altul decât cel cu celule mici, având o altă histologie decât cea cu celule predominant scuamoase la pacienți a căror boală nu a progresat imediat după chimioterapia pe bază de platină.





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

3. Gemcitabina are indicația rambursabilă:
 - în asociere cu cisplatina, este indicată ca tratament de primă linie la pacienții cu cancer bronho-pulmonar fără celule mici (NSCLC) avansat local sau metastatic; în monoterapie poate fi luată în considerare la pacienții vârstnici sau la cei cu indice de performanță 2.
4. Erlotinibul are următoarele indicații subvenționabile:
 - tratament de primă linie la pacienții cu cancer bronhopulmonar non-microcelular (NSCLC), local avansat sau metastazat, cu mutații activatoare EGFR
 - tratament de menținere la pacienții cu NSCLC local avansat sau metastazat, cu mutații activatoare ale EGFR și cu boală stabilă (cel puțin) după tratamentul chimioterapic de primă linie
 - tratamentul pacienților cu NSCLC local avansat sau metastazat, după eșecul terapeutic al cel puțin unui regim de chimioterapie anterior.
5. Bevacizumabum are următoarele indicații rambursabile:
 - în asociere cu chimioterapie cu săruri de platină, este indicat pentru tratamentul de linia întâi (și de menținere a beneficiului terapeutic al chimioterapei de linia întâi) al pacienților cu cancer pulmonar non-microcelular (NSCLC), avansat inoperabil, metastatic sau recurent, excluzând tipul histologic cu celule predominant scuamoase
 - în asociere cu erlotinib este indicat pentru tratamentul de prima linie al pacienților adulți cu neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici, diferit de tipul histologic cu celule scuamoase, avansat inoperabil, metastazat sau recurent, cu mutații activatoare ale receptorului pentru factorul de creștere epidermal (EGFR).
6. Crizotinibum este compensat pentru următoarea indicație:
 - tratamentul adulților cu neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, tratat anterior, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplastic (ALK pozitiv).

Dintre opțiunile terapeutice prezentate, pentru stadiul local avansat și metastatic de carcinom bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici, cu mutații activatoare EGFR, erlotinibul este singurul recomandat ca standard terapeutic de ghidul publicat în 2016 intitulat „*Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*”, [5].

Administrat în monoterapie sau asociat bevacizumabului, erlotinibul determină creșterea supraviețuirii fără progresia bolii pentru pacienții cu mutații EGFR, cu 9,7 luni și respectiv cu 16 luni, conform rezultatelor





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

studiului clinic de fază II, randomizat, deschis, cu protocol J025567. Rezultate similare în privința creșterii perioadei de supraviețuire fără progresia bolii au fost obținute în studiul BELIEF, alt studiu de fază II.

Cu toate că au fost raportate rate de răspuns inițiale foarte bune la terapia cu inhibitori de tyrozinkinază (erlotinib, gefitinib, afatinib) și au existat beneficii terapeutice durabile, pentru majoritatea pacienților (40%-60%) dezvoltarea rezistenței la acest tratament, după 9-12 luni, este inevitabilă.

Pacienții cu neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici care a progresat sub terapie cu inhibitori de tyrozinkinază prezintă rate de supraviețuire foarte scăzute, mediana supraviețuirii globale fiind de 1-2 ani.

Există multiple mecanisme implicate în dezvoltarea rezistenței la terapia cu inhibitori de tyrozinkinază:

- ✓ amplificarea proto-oncogenei de tranziție mezenchimal-epiteliale, care activează o cale de semnalizare mediată de AKT, șuntând receptorii factorilor de creștere epiteliali
- ✓ mutația BRAF
- ✓ amplificarea HER 2
- ✓ transformarea histologică în cancer celular cu celule mici
- ✓ mutația T790M.

Dintre acestea, mutația T790M reprezintă cel mai frecvent mecanism de rezistență identificat la tumorile care recidivează pe parcursul terapiei cu inhibitori de tyrozinkinază și este întâlnit cu o prevalență de 49%-63% [6].

Datele recente au arătat că detectarea acestei mutații în biopsii seriate nu are un caracter stabil în timp. Prima biopsie tumorală poate evidenția prezența mutației T790M secundare terapiei cu inhibitori de tyrozinkinază, iar repetarea biopsiei poate evidenția absența mutației și viceversa. Dinamica mutației T790M este unul din factorii care influențează decizia terapeutică [7].

Mutația T790M a fost identificată și la pacienții naivi la terapia cu inhibitori de tyrozinkinază. Inițial prezența mutației a fost raportată cu o frecvență mică (<1%) la pacienții cu neoplasm pulmonar altul decât cel cu celule mici, însă ulterior, prin utilizarea unei tehnici cu sensibilitate înaltă, mutația a fost detectată la 40-79% dintre pacienți.

Datele din literatura de specialitate au evidențiat că pacienții cu neoplasm pulmonar nonmicrocelular care prezintă mutația T790M de novo și sunt tratați cu inhibitori de tyrozinkinază prezintă perioade mici de supraviețuire fără progresia bolii și au rată mică de supraviețuire globală, comparativ cu cei care nu au această mutație de novo, iar dobândirea mutației T790M în urma administrării inhibitorilor de tyrozinkinază se asociază cu o durată mai mare de supraviețuire fără progresia bolii și de supraviețuire după progresia bolii neoplazice [8].





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

La data întocmirii acestui raport, în România, singurele opțiuni terapeutice pentru pacienții a căror boală neoplazică a progresat sub tratament cu inhibitori de tyrozinkinază, sunt reprezentate de docetaxel, pemetrexed și gemcitabină.

Chimioterapia cu săruri de platină este recomandată de ghidul ESMO din 2016 ca standard terapeutic pentru situațiile în care repetarea biopsiei din țesutul tumoral nu este fezabilă sau mutația EGFR T790M nu este detectată ca mecanism de rezistență.

Însă pentru pacienții care prezintă progresia clinic relevantă a bolii neoplazice pulmonare post terapie cu inhibitori de tyrozin kinază și au mutație T790M prezentă, ghidul ESMO 2016 recomandă administrarea osimertinibului ca fiind cea mai bună opțiune terapeutică.

Prin urmare, comparativ cu medicamentele compensate în România care pot fi administrate pacienților cu neoplasm pulmonar nonmicrocelular care a progresat în urma terapiei cu inhibitori de tyrozinkinază, cu mutație T790M prezentă, dobândită ca urmare a terapiei administrate, osimertinibul este singurul tratament optim, cu acțiune țintită, cu beneficii superioare în ceea ce privește supraviețuirea fără progresia bolii și a ratelor de răspuns la tratament, a cărei administrare este justificată de rezultatele obținute în studiile clinice. Alternativa terapeutică la osimertinib va rămâne chimioterapia (cu pemetrexed, docetaxel, sau gemcitabină) și nu viceversa.

4.2. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică pentru care tratamentul crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni

Rezultatele obținute în studiul clinic de fază III AURA 3, randomizat, cu design deschis, în care au fost înrolați pacienți cu neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici care a progresat în urma terapiei cu inhibitori de tyrozin kinază și cu mutație T790M dobândită post terapie, au arătat că osimertinibul a determinat, comparativ cu tratamentul asociat pemetrexed și săruri de platină, obținerea

- ✓ unei mediane a supraviețuirii fără progresia bolii de 10,1 luni versus 4,4 luni (HR=0,30; 95% CI= 0,23-0,41; p<0,001),
- ✓ unei mediane a supraviețuirii fără progresia bolii de 8,2 luni versus 4,2 luni (HR=0,32; 95% CI= 0,21-0,49) pentru pacienții cu metastaze prezente la nivelul sistemului nervos,
- ✓ unei rate superioare de răspuns obiectiv la tratament de 71% versus 31% (HR=0,30; 95% CI= 0,23-0,41; p<0,001)
- ✓ unei durate a răspunsului la terapie de 9,7 luni versus 4,1 luni (95% CI= 3-5,6; p<0,001)
- ✓ unei rate mai mici de evenimente adverse care au determinat întreruperea permanentă a administrării medicamentului (7% versus 10%)



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

-
- ✓ la 6 luni, după inițierea tratamentului, a unei ameliorări semnificative statistic a simptomelor de tipul dispneei, tusei, durerilor toracice, fatigabilității și scăderea apetitului alimentar.

Influențarea supraviețuirii globale a pacienților înrolați în studiul AURA 3 prin tratamentul administrat nu a putut fi determinată datorită datelor insuficiente existente la momentul efectuării analizei.

Conform rapoartelor de evaluare ale autorităților de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Franța și Marea Britanie, rezultatele studiilor clinice AURA faza de extindere și AURA 2 au evidențiat un profil de tolerabilitate bun al osimertinibului precum și obținerea unei mediane a supraviețuirii fără progresia bolii de 11 luni pentru pacienții cu neoplasm pulmonar altul decât cel cu celule mici care a progresat în urma administrării de inhibitori de tyrozin kinază. Impactul osimertinibului asupra supraviețuirii globale a pacienților înrolați nu a putut fi estimat.

Prin urmare, având în vedere rezultatele studiului clinic AURA 3, terapia cu osimertinib, comparativ cu chimioterapia cu săruri de platină, prelungește cu peste 9 luni supraviețuirea fără progresia bolii, fără a influența supraviețuirea globală a pacienților cu neoplasm pulmonar altul decât cel cu celule mici, care a progresat în urma administrării de inhibitori de tyrozin kinază.

4.3. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai multe de 5 din 10 000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului

Nu este cazul.





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

5. PUNCTAJ

Criterii de evaluare	Punctaj	Total
1. <u>ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)</u> HAS – SMR important	15	45
2. <u>ETM bazată pe cost-eficacitate</u> 2.1 NICE– a publicat raportul de evaluare cu aviz favorabil rambursării SMC –a publicat raportul de evaluare cu aviz favorabil rambursării	15	
2.2. IQWiG–a publicat raportul de evaluare GB-A – nu a publicat raportul de evaluare	15	
3. <u>Statutul de compensare al DCI osimertinib în statele membre ale UE</u> 8 țări	20	20
4. <u>Stadiul evolutiv al patologiei</u> 4.1. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 12 luni 4.2. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică pentru care tratamentul crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni 4.3. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai multe de 5 din 10 000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului	10 10 0	20
TOTAL PUNCTAJ	85 puncte	

6. CONCLUZII

Conform O.M.S. 487/2017, medicamentul cu DCI Osimertinib întrunește **punctajul de admitere necondiționată** 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



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

beneficiază asigurării incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc”, P3 ”Programul național de oncologie”.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Osimertinib cu indicația: *„tratamentul pacienților adulți cu cancer bronhopulmonar altul decât cu celule mici local avansat sau metastazat, cu mutație pozitivă T790M a receptorului pentru factorul de creștere epidermal”*.

REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. Rezumatul Caracteristicilor Produsului, Tagrisso 80 mg comprimate filmate http://www.ema.europa.eu/docs/ro_RO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004124/WC500202022.pdf, accesat în mai 2017
2. Haute Autorité de Santé, Commission de la Transparence, TAGRISSO 80 mg, Avis 21 septembre 2016, https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15113_TAGRISSO_PIC_INS_Avis3_CT15113.pdf, accesat în mai 2017
3. NICE guidance, Osimertinib for treating locally advanced or metastatic EGFR T790M mutationpositive non-small-cell lung cancer, Published: 26 October 2016, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta416/resources/osimertinib-for-treating-locally-advanced-or-metastatic-egfr-t790m-mutationpositive-nonsmallcell-lung-cancer-82604606585029>, accesat în mai 2017
4. IQWiG, Osimertinib– Benefit assessment according to § 35a Social Code Book V, https://www.iqwig.de/download/A16-14_Osimertinib_Extract-of-dossier-assessment.pdf, accesat în mai 2017
5. S. Novello, M. Reck et al., Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology 27 (Supplement 5): v1–v27, 2016, http://oup.silverchair-cdn.com/oup/backfile/Content_public/Journal/annonc/27/suppl_5/10.1093_annonc_mdw326/2/mdw326.pdf?Expires=1486219621&Signature=SzGv~5FbJSJZCB20xqNijP92LbohxpU9bAaL8XHrj4uNdO2X2zu1puJQ88bhOBMdAbNnmBYD8FGUtQCe6VDGGQeCFG0j1maAJhjJCKDjTRE8v78zlrWxjJmHBED8LKibP6wwg3v5kbLAJ~BMpC1Cex93nSAXOQJOR2vJxuBBphO9oEaqkVIS2GCCdauaxvFHCadna9z3FqY1daowc7BChQjDh49EKvGnyRQrzc9I6ZUheFJgwNjtsBvZeDZhF55G~vEmk-i3CtdBbFh1o6BbEEBDK2-jSyjU70go77Ltj3Vi8HV~ClwqAomeZQSS1COBK28syKLZF04QvDhw &Key-Pair-Id=APKAIUCZBIA4LPAVW3Q, accesat în mai 2017
6. Adrian G. Sacher, et al., Management of Acquired Resistance to Epidermal Growth Factor Receptor Kinase Inhibitors in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4117471/pdf/nihms602893.pdf>, accesat în mai 2017
7. Akito Hata et al., Spatiotemporal T790M Heterogeneity in Individual Patients with EGFR-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer after Acquired Resistance to EGFR-TKI, [http://www.jto.org/article/S1556-0864\(15\)35068-1/pdf](http://www.jto.org/article/S1556-0864(15)35068-1/pdf), accesat în mai 2017
8. Yang Liu, Meta-analysis of the impact of de novo and acquired EGFR T790M mutations on the prognosis of patients with non-small cell lung cancer receiving EGFR-TKIs, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5411171/pdf/ott-10-2267.pdf>, accesat în mai 2017

ȘEF DETM
DR. VLAD NEGULESCU