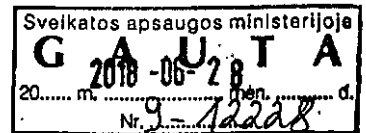




VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA  
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS  
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS



2018-06-28

Nr. (118)VR-1580

Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos  
Ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos  
priemonių kompensavimo komisijai

į 2018-02-08

Nr. (1.2.10.3-25)10-1099

SIŪLOMO ĮRAŠYTI Į KOMPENSAVIMO SĄRAŠUS VAISTINIO PREPARATO  
**TAGRISO (OSIMERTINIBAS) TERAPINĖS VERTĖS NUSTATYMO PROTOKOLAS**

1. Bendroji informacija

1.1. Vaistinio preparato prekinis pavadinimas, veiklioji medžiaga, vaisto forma ir stiprumas

**TAGRISO** (osimertinibas), plėvele dengtos tabletės, 40 mg; 80mg.

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

*Tagrisso* skirtas lokaliai progresavusio arba metastazavusio epiderminio augimo faktoriaus receptorių mutacijai T790M teigiamo nesmulkialąstelinio plaučių vėžio gydymui suaugusiems pacientams.

1.3. Siūlomos kompensuoti indikacijos (TLK-10-AM kodai)

Broncho ir plaučio piktybinis navikas (C34).

1.4. Siūlomi apribojimai

Lokaliai progresavęs arba metastazavęs nesmulkialąstelinis plaučių vėžys su T790M mutacija, kai gydymo EGFR TKI metu ar po jo liga progresavo.

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

2.1. Vaistinio preparato grupė, veikimo mechanizmas ir reikšmė gydant siūlomą ligą.

Farmakoterapinė grupė – priešvėžiniai vaistiniai preparatai, proteinkinazės inhibitoriai, ATC kodas – L01XE35.

Veikimo mechanizmas

Valstybės biudžetinė įstaiga, Žirmūnų g.139A, LT-09120 Vilnius,  
tel. (8 5) 263 9264, faks. (8 5) 263 9265, el. p. vvkt@vvkt.lt  
Duomenys kaupiami ir saugomi Juridinių asmenų registre, kodas 191351864

Osimertinibas yra tirozinkinazės inhibitorius (TKI). Jis negrįžtamai slopina epiderminio augimo faktoriaus receptorių (EGFR), turinčius jautrumo mutacijų (EGFRm) ir atsparumo TKI mutaciją T790M.

#### Dozavimas

Rekomenduojama vartoti 80 mg osimertinibo 1 kartą per parą, kol liga pradės progresuoti arba kol pasireikš nepriimtinas toksinis poveikis.

#### 2.2. Farmakologinio naujoviškumo įvertinimas balais (pažymėti)

Vaistinio preparato farmakologinio naujoviškumo kriterijus	Balai
Veiklioji medžiaga jau kompensuojama, kai kitą vaistinio preparato formą, norima įrašyti į Ligų ir kompensuojamųjų vaistinių preparatų joms gydyti sąrašą (A sąrašą)	2 <input type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga, priklausanti jau įrašytai vaistinių preparatų grupei, kuriai būdingas toks pat veikimo mechanizmas (tas pat ATC ketvirtas lygmuo)	3 <input type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu konkrečiai ligai gydyti, kuriai gydyti vartojami vaistiniai preparatai jau kompensuojami	4 <input checked="" type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligos, kuri iki šiol buvo gydoma kitais ne medikamentiniais būdais	5 <input type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligai, kuriai iki šiol gydymo nebuvo, etiologiškai ar patogeneziškai gydyti	5 <input type="checkbox"/>

2.3. Šiuo metu nesmulkiąstelinio plaučių vėžio gydymui yra kompensuojama tai pačiai vaistinių preparatų grupei priklausančių vaistinių preparatų erlotinibo, gefitinibo ir afatinibo. Tačiau osimertinibas yra pirmas vaistinis preparatas, slopinantis epiderminio augimo faktoriaus receptorių (EGFR), turinčius jautrumo mutacijų (EGFRm) ir atsparumo TKI mutaciją T790M. Todėl osimertinibas yra nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu konkrečiai ligai gydyti, kuriai gydyti vartojami vaistiniai preparatai jau kompensuojami.

#### 3. Terapinės naudos vertinimas

3.1. Pateikti klinikiniai tyrimai ir jų kokybės vertinimas pagal Jadad kriterijus (maksimalus balų skaičius 5):

- *Mok TS et al. AURA3 Investigators. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. N Engl J Med. 2017 Feb 16;376(7):629-640. doi: 10.1056/NEJMoal612674. Epub 2016 Dec 6. PubMed PMID: 27959700. [19]*

Tyrimo kodas arba autorius, publikacijos data	Jadad kriterijai							
	Ar tyrimas randomizuotas?*	Aprašytas randomizacijos metodas		Ar tyrimas dvigubai aklas?*	Aprašytas dvigubo aklumo metodas		Ar aprašyta, kiek tiriamųjų ir kodėl nebaigė tyrimo?*	Balų suma
		Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**		
AURA 3	1			0			1	2

\* Atsakymas taip vertinamas 1 balu, ne – 0 balų.

\*\* Atsakymas taip vertinamas 1 balu, ne – 0 balu.

### 3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

#### • AURA 3

Tai randomizuotas atviras III fazės klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo 419 pacientų, sergančių T790M teigiamu nesmulkiąstelinio plaučių vėžiu, kuriems liga progresavo po pirmaeilio gydymo EGFR TKI. Pacientai santykiu 2:1 buvo randomizuoti į dvi grupes: 1) osimertinibo (n=279), 80 mg x 1 k./d. ar 2) kontrolinė grupė (n=140): pemetreksedo 500 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto į/v. + karboplatina arba cisplatina kas 3 sav. (iki 6 ciklų). Buvo leidžiama palaikomoji terapija pemetreksedu. Visiems pacientams liga buvo progresavusi skiriant pirmaeilį gydymą EGFR TKI. Klinikinio tyrimo metu tiriamojo vaistinio preparato buvo skiriama iki ligos progresijos, netoleruojamų nepageidaujamų reakcijų pasireišimo ar paciento noro nutraukti tyrimą. Kontrolinės grupės pacienams buvo leidžiama pereiti į osimertinibo grupę pasireiškus ligos progresijai. Prieš tyrimą osimertinibo ir kontrolinėje grupėse 1 priešvėžinę terapinę buvo gavę atitinkamai 269 (96 %) ir (134) 96 % pacientų. Dvi priešvėžinio gydymo terapijas osimertinibo ir kontrolinėje grupėse buvo gavę atitinkamai 9 (3%) ir 6 (4%) pacientų. Prieš tyrimą osimertinibo ir kontrolinėje grupėse atitinkamai EGFR TKI terapija gefitinibu buvo taikyta 59 % ir 62 %, erlotinibu 34 % ir 35 %, afatinibu 7 % ir 3 %.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be ligos progresijos (ang. *progression free survival*, PFS), įvertinta tyrėjų remiantis RECIST 1.1 kriterijais. Antrinės vertinamosios baigtys buvo atsako trukmė, bendrasis išgyvenamumas

Osimertinibo grupėje stebėta statistiškai patikimai ilgesnė PFS mediana palyginus su kontroline grupe, atitinkamai 10,1 mėn. ir 4,4 mėn., HR 0,3, 95 % PI 0,23 – 0,41; p<0,001. Išgyvenamumo be ligos progresijos dažnis po 6 mėn. osimertinibo ir kontrolinėje grupėse atitinkamai buvo 69% (95% pi 63 – 74) ir 37 % (95% PI 29 – 45). Išgyvenamumo be ligos progresijos dažnis po 12 mėn. osimertinibo ir kontrolinėje grupėse atitinkamai buvo 44% (95% PI 37 – 51) ir 10 % (95 % PI 5 – 17). Iš 144 pacientų, turėjusių metastazių centrinėje nervų sistemoje, išgyvenamumo be progresijos mediana taip pat buvo ilgesnė pacientams, vartojusiems osimertinibo palyginus su kontroline grupe, atitinkamai 8,5 mėn. ir 4,2 mėn., HR 0,32, 95 % PI 0,21 – 0,49.

Objektyvaus atsako dažnis taip pat buvo didesnis osimertinibo grupėje palyginus su kontroline grupe, atitinkamai 71% (95% PI 65 – 76) ir 31% (95% PI 24 – 40), p<0,001. Atsako trukmės mediana osimertinibo ir kontrolinėje grupėse atitinkamai buvo 9,7 mėn. (95 % PI 8,3 – 11,6) ir 4,1 mėn. (95 % PI 3 – 5,6), Duomenų analizės metu bendrojo išgyvenamumo duomenų dar nebuvo.

### 3.3. Vaistinio preparato saugumas

#### • AURA 3

Nepageidaujamos reakcijos osimertinibo ir kontrolinėje grupėse atitinkamai pasireiškė 98 % ir 99 % pacientų. 3 laipsnio ir sunkesnės nepageidaujamos reakcijos pasireiškė osimertinibo ir kontrolinėje grupėse atitinkamai pasireiškė 23 % ir 47 %.

Osimertinibo grupėje dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo viduriavimas (41%), bėrimas (34 %), odos sausumas (23%), paronichija (22%). Kontrolinėje grupėje dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo pykinimas (49 %), sumažėjęs apetitas (36%), vidurių užkietėjimas (35%) ir anemija (30 %).

Į intersticinę plaučių ligą panaši nepageidaujama reakcija osimertinibo grupėje pasireiškė 10 (4%) pacientų (9-iems pasireiškė 1-2 laipsnio nepageidaujama reakcija ir 1 pacientas mirė), kontrolinėje grupėje minėto pobūdžio nepageidaujama reakcija pasireiškė 1-am pacientui (3-io laipsnio).

## 3.4. Terapinė nauda (pažymėti)

Vaistinio preparato terapinė nauda	Balai
Vaistinio preparato terapinė nauda abejotina – nėra įrodymų, kad ekvivalentiška jau kompensuojamam gydymui	3 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įtrauktų preparatų terapine nauda	6 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą* pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu, pogrupiui	7(-1) <sup>#</sup> ■
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	8 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą** pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu, pogrupiui***	9 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	10 <input type="checkbox"/>

\*Pridėtinė terapinė nauda – vaisto sukeliamas papildomas teigiamas poveikis, pvz., geresnis simptomų slopinimas, mažesnis nepageidaujamas poveikis.

\*\*Reikšminga pridėtinė terapinė nauda – ligos išgydymas, sergamumo rodiklių mažėjimas, mirtingumo rodiklių mažėjimas, neįgalumo sumažinimas, darbingumo atkūrimas ir pan.

\*\*\*Pacientų pogrupis – tam tikra liga sergančių pacientų dalis (kai vaisto indikacijai taikomi tam tikri apribojimai, pvz., lydinčios ligos, kitų vaistų neefektyvumas, kitų tai ligai skirtų gydyti vaistų kontraindikacijos ir pan.).

# Pateikta surogatinė vertinamoji baigtis. Bendrojo išgyvenamumo duomenų nėra.

## 4. Išvada

Terapinė vertė: 10 (4+7-1) balų

Osimertinibas yra tirozinkinazės inhibitorius, slopinantis epiderminio augimo faktoriaus receptorių turinčius mutaciją T790M. Osimertinibas skirtas lokaliai progresavusio arba metastazavusio epiderminio augimo faktoriaus receptorių mutacijai T790M teigiamo nesmulkiąstelinio plaučių vėžio gydymui suaugusiems pacientams.

Pareiškėjas siūlo kompensuoti osimertinibo suaugusiems pacientams, sergantiems lokaliai progresavusiu arba metastazavusiu nesmulkiąstelinio plaučių vėžiu su T790M mutacija, kai gydymo EGFR TKI metu ar po jo liga progresavo.

Vertinimui pateikto klinikinio tyrimo duomenimis, pacientams, sergantiems lokaliai progresavusiu arba metastazavusiu nesmulkiąstelinio plaučių vėžiu su T790M mutacija, kai gydymo EGFR TKI metu ar po jo liga progresavo, vartojusiems osimertinibo stebėtas statistiškai patikimai ilgesnis išgyvenamumas be ligos progresijos palyginus su kontroline chemoterapijos grupe. Tačiau Duomenų apie poveikį bendram išgyvenamumui nebuvo pateikta.

Vertinimui buvo pateikti 2016 metų duomenys. Pareiškėjas turėtų pateikti naujesnių duomenų apie bendrojo išgyvenamumo rezultatus.

Lentelėje žemiau pateikiami kitų šalių HTA agentūrų sprendimai:

<p>CADTH (Kanada)</p>	<p>PERC recommends reimbursement of osimertinib (Tagrisso) in patients with locally advanced or metastatic epidermal growth factor receptor (EGFR) T790M mutation-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) who have progressed on EGFR tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy conditional on the cost-effectiveness being improved to an acceptable level.</p> <p>PERC made this recommendation because the Committee was confident of the net clinical benefit of osimertinib based on a substantial improvement in progression-free survival (PFS) that was statistically significant and clinically meaningful. Osimertinib also had a manageable toxicity profile and, based on the available data, treatment did not result in a decrement or an improvement in patients' quality of life. Osimertinib also aligned with patient values.</p> <p>The Committee concluded that, at the submitted price, osimertinib was not cost-effective compared with chemotherapy and would require a substantial price reduction.</p> <p><a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_osimertinib_tagrisso_nsclc_fn_rec.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_osimertinib_tagrisso_nsclc_fn_rec.pdf</a></p>
<p>HAS (Prancūzija)</p>	<p>As a first-line treatment for EGFR mutated NSCLC, a monotherapy with an anti-EGFR TKI (gefitinib, erlotinib or afatinib) is recommended. The majority of patients will progressively acquire resistance to these treatments, especially due to the appearance of new mutations in the gene coding for the EGF receptor. The T790M mutation is therefore found in approximately 50 to 60% of patients who developed a resistance to anti-EGFR TKIs, while it is only present from the outset in approximately 1% of cases.</p> <p>[...] In all situations, treatment with TAGRISSO can only be initiated after documenting the EGFR T790M mutation. This mutation can be tested for in circulating tumour DNA and/or tumour biopsy</p> <p>[...] The actual benefit* of TAGRISSO is substantial. TAGRISSO does not offer any clinical added value** (CAV V, none) in the therapeutic strategy for locally advanced or metastatic NSCLC with EGFR T790M mutation.</p> <p><a href="https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2676714/en/tagrisso-osimertinib-tyrosine-kinase-inhibitor">https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2676714/en/tagrisso-osimertinib-tyrosine-kinase-inhibitor</a></p>
<p>SMC (Škotija)</p>	<p>Osimertinib (Tagrisso®) is accepted for restricted use within NHS Scotland. Indication under review: the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic epidermal growth factor receptor (EGFR) T790M mutation-positive non-small-cell lung cancer (NSCLC).</p> <p>SMC Restriction: in patients who have received previous treatment with an EGFR tyrosine kinase inhibitor.</p> <p><a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/osimertinib-tagrisso-fullsubmission-121417/">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/osimertinib-tagrisso-fullsubmission-121417/</a></p>
<p>NICE (Jungtinė Karalystė)</p>	<p>Osimertinib is recommended as an option for use within the Cancer Drugs Fund for treating locally advanced or metastatic epidermal growth factor receptor (EGFR) T790M mutation-positive non-small-cell lung cancer (NSCLC) in adults whose disease has progressed only: after first-line treatment with an EGFR tyrosine kinase inhibitor and if the conditions in the managed access agreement for osimertinib are followed.</p> <p><a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta416">https://www.nice.org.uk/guidance/ta416</a></p>

<p>TLV (Švedija)</p>	<p>Tagrisso (osimertinib) used to treat adults with non-small cell lung cancer is included in the high-cost protection from October 1.</p> <p>Although Tagrisso has shown better efficacy than chemotherapy therapy in clinical trials, uncertainty is high in the health-economic results. It is especially uncertain how much better Tagrisso is in the long run compared with chemotherapy in relation to the price.</p> <p>TLV has had tripartite discussions with the company and county council. Within the framework of these deliberations, the company and county councils have reached a side agreement that has been part of TLV's decision-making basis. The page agreement contains a risk sharing that addresses uncertainties in the treatment effect. The risk sharing between the company and county councils will mean that processing costs decrease and thus the uncertainties can be accepted.</p> <p>Overall, TLV estimates that the cost is reasonable in relation to the benefit of the treatment and the severity of the disease.</p> <p>The decision is valid from 1 October 2017.  <a href="https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/generell-subvention/arkiv/2017-10-03-tagrisso-ingar-i-hogkostnadsskyddet.html">https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/generell-subvention/arkiv/2017-10-03-tagrisso-ingar-i-hogkostnadsskyddet.html</a></p>						
<p>IQWIG (Vokietija)</p>	<p><b>Table 3: Osimertinib – probability and extent of added benefit</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="464 1048 788 1106">Therapeutic indication</th> <th data-bbox="788 1048 1225 1106">ACT<sup>a</sup></th> <th data-bbox="1225 1048 1493 1106">Probability and extent of added benefit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="464 1106 788 1473"> <p>Adult patients with locally advanced or metastatic NSCLC and a positive T790M EGFR mutation as well as pretreatment with an EGFR-TKI for whom cytotoxic chemotherapy is an option</p> </td> <td data-bbox="788 1106 1225 1473"> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Physician's choice of cytotoxic chemotherapy (under consideration of the approval status together with the prescription of drugs in off-label indications in accordance with Appendix VI of the Pharmaceutical Directive)</li> </ul> <p>or, if applicable,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• best supportive care for patients who have already received cytotoxic chemotherapy as an alternative for further cytotoxic chemotherapy</li> </ul> </td> <td data-bbox="1225 1106 1493 1473"> <p>Hint of non-quantifiable, at least considerable added benefit<sup>b</sup></p> </td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Presentation of the respective ACT specified by the G-BA.  b: In the relevant subpopulation of the AURA3 study cisplatin + pemetrexed were examined in the comparator therapy. Conclusions in comparison with further therapeutics included in the treatment specified by the physician cannot be drawn on the basis of the study.  ACT: appropriate comparator therapy; EGFR: epidermal growth factor receptor; G-BA: Federal Joint Committee; NSCLC: non-small cell lung cancer; TKI: tyrosine kinase inhibitor</p> <p><a href="https://www.iqwig.de/en/search.1029.html">https://www.iqwig.de/en/search.1029.html</a></p>	Therapeutic indication	ACT <sup>a</sup>	Probability and extent of added benefit	<p>Adult patients with locally advanced or metastatic NSCLC and a positive T790M EGFR mutation as well as pretreatment with an EGFR-TKI for whom cytotoxic chemotherapy is an option</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Physician's choice of cytotoxic chemotherapy (under consideration of the approval status together with the prescription of drugs in off-label indications in accordance with Appendix VI of the Pharmaceutical Directive)</li> </ul> <p>or, if applicable,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• best supportive care for patients who have already received cytotoxic chemotherapy as an alternative for further cytotoxic chemotherapy</li> </ul>	<p>Hint of non-quantifiable, at least considerable added benefit<sup>b</sup></p>
Therapeutic indication	ACT <sup>a</sup>	Probability and extent of added benefit					
<p>Adult patients with locally advanced or metastatic NSCLC and a positive T790M EGFR mutation as well as pretreatment with an EGFR-TKI for whom cytotoxic chemotherapy is an option</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Physician's choice of cytotoxic chemotherapy (under consideration of the approval status together with the prescription of drugs in off-label indications in accordance with Appendix VI of the Pharmaceutical Directive)</li> </ul> <p>or, if applicable,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• best supportive care for patients who have already received cytotoxic chemotherapy as an alternative for further cytotoxic chemotherapy</li> </ul>	<p>Hint of non-quantifiable, at least considerable added benefit<sup>b</sup></p>					

Viršininkas



Gintautas Barcys

