

**MONOGRAFIA
SINTESI**

TAGRISSE (osimertinib)

Carcinoma polmonare NSCLC positivo per la
mutazione T790M

Aggiornamento ottobre 2017

1 SINTESI DELLA VALUTAZIONE

Indicazione:

TAGRISSE è indicato per il trattamento dei pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico positivo per la mutazione T790M del recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR) (AIFA determina 28 luglio 2017).

L'indicazione è simile a quella di FDA (marzo 2017), pur se quest'ultima precisa: - che la valutazione della mutazione deve essere determinata attraverso un test approvato da FDA, - che la malattia deve essere in progressione durante o dopo una terapia con EGFR TKI.

1.1 SINTESI DELLE EVIDENZE

Sintesi delle prove di efficacia e di sicurezza

Il farmaco è stato autorizzato da FDA e EMA sulla base di studi di Fase II, che evidenziavano un alto tasso di risposta in pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico, con conferma della mutazione EGFR e T790M—positività in occasione della progressione dopo un trattamento di prima linea con EGFR TK inibitori. A gennaio 2017 è stato pubblicato lo studio AURA 3, di fase 3, in aperto, che includeva 419 pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico, con mutazione EGFR T790M dimostrata in occasione della **progressione dopo trattamento di prima linea con EGFR TK inibitori; la progressione di malattia doveva essere dimostrata radiologicamente**. I pazienti erano randomizzati 2:1 a ricevere osimertinib oppure pemetrexed+cisplatino. Lo studio includeva per lo più pazienti di razza asiatica, di età media di 62 anni, in prevalenza non fumatori di sesso femminile. I pazienti dovevano avere un PS WHO 0-1 ed una aspettativa di vita di almeno 12 mesi. La durata mediana di trattamento era stata di 8,1 mesi. Lo studio riporta una superiorità di osimertinib rispetto a pemetrexed+cisplatino in termini di PFS (PFS mediana 10.1 vs 4.4 mesi, HR 0.30, 95% CI 0.23-0.41), ed una minore frequenza di eventi avversi di grado ≥ 3 (23% vs 47%). Nell'articolo non sono riportati risultati in termini di Overall Survival (dati definiti non ancora maturi per l'analisi).

Nelle LG NCCN, ASCO e Dynamed, osimertinib è un farmaco raccomandato in seconda linea per i pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico EGFR T790M – positivi in progressione dopo un trattamento di prima linea con EGFR TK inibitori.

Sintesi delle valutazioni di agenzie di HTA

La HAS-Francia (settembre 2017) considera che Tagrisso apporti un beneficio clinico aggiuntivo minore (ASMR IV) rispetto alla combinazione di chemioterapia con platino e pemetrexed nei pazienti che hanno acquisito una mutazione EGFR T790M dopo un precedente trattamento con THI anti EGFR.

CADTH-Canada (maggio 2017): La Commissione di esperti del pCODR Canadese non ritiene il farmaco costo-efficace, e ne raccomanda il rimborso per pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico EGFR T790M – positivi in cui la malattia è in progressione dopo un trattamento con EGFR TK inibitori, a condizione che la costo-efficacia sia migliorata ad un livello accettabile.

Osservatorio Innovazione Toscana, gruppo ESTAR-Regione Toscana (2017): raccomanda osimertinib in alternativa a chemioterapia nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), localmente avanzato o metastatico, già trattati con inibitori tirosin-chinasici per EGFR e che esprimano la mutazione T790M del recettore EGFR se: -il PS è < 2 , - vi è assenza di metastasi cerebrali sintomatiche che richiedano terapia con corticosteroidi e - la presenza di mutazione T790M del recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR) è determinata mediante test certificato. In considerazione del fatto che i dati di sopravvivenza di osimertinib sono disponibili solo in termini di PFS (non OS) e tenendo conto dell'elevato costo di osimertinib (il cui ICER oltrepassa il limite di €60mila/QALY guadagnato), il gruppo ritiene di esprimere una raccomandazione positiva debole.

IQWiG-Germania (giugno 2016, luglio 2017): il documento del 2016 conclude che il farmaco non apporta benefici aggiuntivi, in assenza di studi con adeguati comparatori (valutazioni precedenti alla pubblicazione dello studio di fase III). Il documento del 2017 è disponibile al momento solo in lingua tedesca. Alla pagina web con la sintesi dei farmaci valutati nel 2017 si riporta come risultato della valutazione: Suggerimento di un non-quantificabile, almeno considerevole beneficio aggiuntivo rispetto a cisplatino+permetrexed.

SMC-Scozia (febbraio 2017) ne raccomanda l'uso con restrizioni (solo in seconda linea in progressione dopo EGFR TK inibitori) ed a prezzo concordato Patient Access Scheme.

NICE-UK (2016) ne raccomanda l'uso con restrizioni (solo in seconda linea in progressione dopo EGFR TK inibitori) ed a prezzo concordato nel managed access agreement.

Altri HTA (Irlanda) sono attualmente in corso.

Sintesi delle valutazioni economiche e di impatto a livello regionale

Il costo del trattamento con Osimertinib per singolo paziente affetto da NSCLC positivo per la mutazione T790M, è di circa €47.000, assumendo una durata mediana di trattamento 8 mesi.

Tenuto conto del parere della Commissione circa l'uso appropriato di osimertinib in II linea in pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico positivo per la mutazione T790M EGFR, si stima in Regione un totale massimo di circa 100 pazienti l'anno; con questa assunzione l'impatto annuale sul budget regionale rispetto alla combinazione cisplatino-pemetrexed è stato stimato di circa €2.960.000.

*I dati dei costi sono a ottobre 2017 e verranno aggiornati in base alle nuove contrattazioni AIFA/SCR e/o alle modifiche dei relativi MEAs

1.2 PARERE RELATIVO ALL'UTILIZZO DEL FARMACO

Sulla base delle evidenze di efficacia e sicurezza delle opzioni terapeutiche di seconda linea per i pazienti adulti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico positivo per la mutazione T790M del recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR), tenendo in considerazione LG europee ed internazionali, unitamente a report di HTA e al parere degli esperti, la Commissione valuta come proponibile l'utilizzo **nella seconda linea** di trattamento di Osimertinib **in pazienti adulti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico positivo per la mutazione T790M del recettore per EGFR:**

- **che siano in progressione radiologica, documentata con criteri RECIST dopo un trattamento con EGFR TK inibitori di 1°/2° generazione (erlotinib, gefitinib, afatinib);**
- **o, in casi molto selezionati, che dopo un trattamento con EGFR TK inibitori di 1°/2° generazione (erlotinib, gefitinib, afatinib) dimostrino un cessato beneficio clinico.**

Si raccomanda che la ricerca della mutazione T790M sia determinata su tessuto tumorale o su sangue periferico (biopsia liquida) mediante test certificato. In considerazione della sensibilità sub-ottimale della biopsia liquida, qualora quest'ultima risultasse negativa in un paziente candidabile al trattamento su base radiologica e clinica, è necessario prospettare al paziente l'opportunità della re-biopsia tissutale e, qualora egli acconsenta, rivalutare il caso nell'ambito del GIC.

La decisione di uno switch a un EGFR TKI di terza generazione (come osimertinib) dovrebbe dunque essere basata su una progressione determinata radiologicamente, da un'adeguata valutazione clinica e non solo sul rilevamento di una mutazione T790M.

In presenza di accertata progressione di malattia durante il trattamento con osimertinib, questo dovrebbe essere interrotto.