



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: IRINOTECANUM

**INDICAȚIE: în asociere cu oxaliplatin, 5-fluorouracil (5-FU) și leucovorin (LV), pentru
tratamentul de primă linie al adenocarcinomului pancreatic metastazat, la pacienții
adulți**

Data depunerii dosarului

31.03.2025

Numărul dosarului

21437

Includerea unei noi linii de tratament



1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Irinotecanum
1.2. DC: Onivyde pegylated liposomal 4,3 mg/ml concentrat pentru dispersie perfuzabilă
1.3. Cod ATC: L01CE02
1.4. Data primei autorizări:
1.5. Deținătorul de APP: 14 octombrie 2016
1.6. Tip DCI: cunoscut
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	concentrat pentru dispersie perfuzabilă
Concentrație	4,3 mg/ml
Calea de administrare	intravenoasă
Mărimea ambalajului	cutie cu 1 flac. de sticlă de tip I cu dop de clorobutil gri și sigiliu de Al cu capac detașabil x 10 ml conc. pt. dispersie perf.

- 1.8. Preț conform OMS nr. 5994 din 16 decembrie 2024, cu modificările și completările ulterioare

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	4.441,39 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	4.441,39 lei

- 1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Onivyde

Onivyde pegylated liposomal este indicat: - în asociere cu oxaliplatin, 5-fluorouracil (5-FU) și leucovorin (LV), pentru tratamentul de primă linie al adenocarcinomului pancreatic metastazat, la pacienții adulți.

Doze

Onivyde pegylated liposomal se administrează intravenos. Concentratul trebuie diluat înainte de administrare și administrat sub forma unei perfuzii intravenoase unice cu o durată de 90 de minute.

Onivyde pegylated liposomal nu trebuie administrat în monoterapie și administrarea trebuie continuată până la progresia bolii sau până când tratamentul nu mai este tolerat de către pacient.

Onivyde pegylated liposomal în asociere cu oxaliplatin, 5-fluorouracil și leucovorin: Onivyde pegylated liposomal, oxaliplatin, LV și 5-FU trebuie administrate secvențial.

Doza recomandată de Onivyde pegylated liposomal este de 50 mg/m² administrată intravenos pe parcursul a 90 de minute, urmată de doza de oxaliplatin 60 mg/m² administrată intravenos pe parcursul a 120 de minute, urmată de doza de LV 400 mg/m² administrată intravenos pe parcursul a 30 de minute, urmată de doza de 5-FU 2400 mg/m² administrată intravenos pe parcursul a 46 de ore. Acest regim trebuie administrat la interval de 2 săptămâni.

Administrarea de oxaliplatin poate fi întreruptă dacă nu este bine tolerat și tratamentul cu Onivyde pegylated liposomal + 5-FU/LV poate fi continuat.

Doza de inițiere recomandată pentru Onivyde pegylated liposomal la pacienții cunoscuți a fi homozigoți pentru alela UGT1A1*28 este neschimbată și rămâne 50 mg/m², administrată intravenos pe parcursul a 90 de minute.

Premedicație

Se recomandă ca pacienții să utilizeze o premedicație cu doze standard de dexametazonă (sau un corticosteroid echivalent) împreună cu un antagonist 5-HT₃ (sau alt antiemetic) cu cel puțin 30 de minute înainte de perfuzia cu Onivyde pegylated liposomal.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică: Nu au fost realizate studii dedicate insuficienței hepatice cu Onivyde pegylated liposomal. Utilizarea Onivyde pegylated liposomal trebuie evitată la pacienții cu bilirubină > 2,0 mg/dl, sau cu aspartat aminotransferaza (AST) și alanin aminotransferaza (ALT) de > 2,5 ori mai mare decât limita superioară a normalului (LSN) sau > 5 ori LSN în cazul prezenței metastazelor hepatice.

Insuficiență renală: Nu au fost realizate studii vizând insuficiența renală cu ONIVYDE pegylated liposomal. Nu este recomandată o ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară spre moderată. Utilizarea Onivyde pegylated liposomal nu este recomandată la pacienții cu insuficiență renală severă (CLcr < 30 ml/min).

Vârstnici: Patruzeci și nouă la sută (49,6%) în studiul NAPOLI-3 și patruzeci și unu la sută (41%) în studiul NAPOLI-1 dintre pacienții tratați cu Onivyde pegylated liposomal au fost cu vârsta ≥ 65 de ani. Nu este recomandată o ajustare a dozei.

Mecanism de acțiune

Substanța activă din Onivyde pegylated liposomal este irinotecanul (un inhibitor al topoizomerazei I) încapsulat într-o veziculă cu două straturi lipidice sau lipozom.

Irinotecanul este un derivat al camptotecinului. Camptotecinul acționează ca un inhibitor specific al ADN-topoizomerazei I. Irinotecanul și metabolitul său activ SN-38 se leagă reversibil la complexul topoizomerază I-ADN și induce leziuni la nivelul ADN-ului pe o singură direcție și blochează furca de replicare a ADN și este responsabil de citotoxicitate. Irinotecanul este metabolizat de carboxilesterază în SN-38. SN-38 este de aproximativ 1000 de ori mai potent decât irinotecanul ca inhibitor al topoizomerazei I purificată din linii celulare tumorale de la om și rozătoare.

Efecte farmacodinamice

La modele animale, s-a demonstrat că Onivyde pegylated liposomal extinde valorile plasmatice ale irinotecanului și prelungește expunerea la metabolitul activ SN-38 la locul tumorii.

PRECIZARE SETS PRIVIND CRITERIILE DE EVALUARE SOLICITATE

Reprezentantul Deținătorului Autorizației de Punere pe Piață în România, compania Servier Pharma SRL a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI Irinotecanum și DC Onivyde pegylated liposomal 3 mg/ml concentrat pentru dispersie perfuzabilă pentru indicația terapeutică: „în asociere cu oxaliplatin, 5-fluorouracil (5-FU) și leucovorin (LV), pentru tratamentul de primă linie al adenocarcinomului pancreatic metastazat, la pacienții adulți,, prin aplicarea criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului 1- „Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate,,.

2. GENERALITĂȚI PRIVIND CANCERUL PANCREATIC

Incidența cancerului în România se situează sub media Uniunii Europene, însă mortalitatea prin cancer este cu 7% mai mare decât media U.E, conform raportului INSP 2023. Cancerul pulmonar se menține drept primă cauză de deces prin cancer, cu o rată de mortalitate care a crescut cu aproape 11% comparativ cu anul 2000. Mortalitatea a crescut în România pentru 6 tipuri de cancer: colorectal, cancer de sân, prostată, cancer hepatic, cancer al vezicii urinare și de pancreas.

Tabel 1. Principalele cauze de mortalitate prin cancer, România 2011 vs. 2019

nr.crt	ICD10	2011	2019	% relativ
1	Cancer pulmonar	52.7	51.1	-3%
2	Cancer Colorectal	31.4	33.8	8%
3	Cancer de sân	17.9	18.3	2%
4	Cancer gastric	19.7	16.3	-17%
5	Cancer de pancreas	15.1	15.6	4%
6	Cancer hepatic	14.9	15.0	1%
7	Cancer de prostată	11.9	13.0	9%
8	Cancer al cavității bucale	10.8	10.6	-2%
9	Cancer vezică urinară	8.4	9.0	7%
10	Tumori SNC	8.2	8.0	-2%

Sursa: Baza de date EUROSTAT

Cancerul pancreatic este situat pe locul 7 în ceea ce privește principalele cauze de mortalitate prin cancer la nivel mondial și respectiv pe locul 4 în ceea ce privește frecvența cauzelor de deces prin neoplazie la nivelul Uniunii Europene.

Pentru Romania în anul 2022 Global Cancer Observatory a raportat o incidență a cancerului de pancreas la un nivel de 3389 cazuri noi.

Comparativ cu majoritatea celorlalte afecțiuni maligne, cancerul de pancreas are un prognostic nefavorabil, cu un raport mortalitate/incidență de 0,94 și asociază o supraviețuire globală mediană (SG) mai mică de 1 an, respectiv o rată de supraviețuire la 5 ani de 0 până la 11%, în funcție de locația geografică. Supraviețuirea la 5 ani este de aproximativ 3%, pentru pacienții cu boală metastatică, care reprezintă majoritatea pacienților cu adenocarcinom pancreatic la momentul diagnosticării.

Oportunitatea de a detecta cancerul pancreatic atunci când este potențial vindecabil depinde de diagnosticul precoce și de capacitatea de a identifica și examina populațiile cu risc ridicat înainte de apariția simptomelor. Identificarea unei populații cu risc ridicat reprezintă o provocare. Persoanele din grupul de risc înalt pentru cancerul pancreatic sunt persoanele cu istoric de pancreatita ereditară, pancreatita cronică prelungită (cu durată mai mare de 2 ani), diabet zaharat de novo, sindromul Peutz-Jeghers, prezența la 1 sau mai multe rude de gradul I a cancerului pancreatic și Sindrom Lynch, cancer pancreatic familial (prezența cancerului pancreatic la 1 sau mai multe rude de gradul I), prezența mutației genelor CDKN2A, BRCA1, BRCA2, PALB2 și ATM. Leziunile precursore ale cancerului pancreatic includ leziunile de neoplazie intraepitelială pancreatică și leziunile chistice cu displazie de grad înalt. Identificarea acestor leziuni împreună cu tumorile solide mici, localizate reprezintă scopul screeningului și al supravegherii specializate în populațiile cu risc ridicat.

Marea majoritate (>80%) a cancerelor pancreatice se datorează mutațiilor somatice care apar sporadic. Cancerul pancreatic familial reprezintă doar 4%-10% din toate cazurile. Variantele BRCA 2 sunt cele mai frecvente anomalii genetice observate în cancer pancreatic familial.

Vârsta înaintată reprezintă unul dintre cei mai importanți factori de risc asociați cu apariția cancerului de pancreas. Incidența maximă se situează în intervalul 65-69 de ani la bărbați și 75-79 de ani la femei.

În cazul cancerelor pancreatice sporadice, printre principalii factori de risc se numără:

- tutunul,
- infecția cu *Helicobacter pylori*
- factorii legați de obiceiurile alimentare (consum ridicat de carne roșie, consum ridicat de alcool, consum scăzut de fructe și legume, supraponderabilitate/obezitate și diabet zaharat de tip 2).

Așadar, o parte dintre factorii de risc asociați cu apariția cancerului pancreatic sunt potențial modificabili, oferind o oportunitate unică de prevenție primară.

Cancerul pancreatic este rareori depistat precoce. Manifestările clinice ale cancerului pancreatic nu sunt specifice. Prezența icterului în cazul tumorilor localizate la nivelul capului pancreasului, durerile abdominale, pierderea în greutate, steatoreea și apariția sau agravarea diabetului preexistent, conturează tabloul clinic. În până la 10% din cazuri prima manifestare clinică este debutul recent al diabetului zaharat. Un alt prim semn de neoplasm pancreatic poate fi apariția pancreatitei, în special la pacienții vârstnici la care nu există o cauză evidentă a acestei boli (ex. litiază biliară, abuz de alcool). O altă manifestare importantă a cancerului pancreatic este scăderea ponderală. În stadii avansate bolnavul prezintă: sindrom algic pronunțat care nu cedează, uneori nici după administrarea opioidelor, în permanență creșterea bilirubinei pe contul fracției directe. Treptat starea bolnavului se agravează, devine cașectic, apare simptomatologia insuficienței hepatice și renale (oligurie, anurie), comă și deces. 85-90% dintre pacienți sunt încadrați în stadiu inoperabil sau metastatic în momentul diagnosticării, ceea ce se reflectă în rata de supraviețuire la 5 ani foarte mică.

Aproximativ trei sferturi dintre cancerle pancreatice apar la nivelul capului pancreasului, 17%-26% la nivelul corpului și cozii pancreatice, iar restul de 5%-8% în mai multe locații pancreatice. Tumorile situate la nivelul corpului și cozii pancreatice sunt probabil diagnosticate într-un stadiu mai avansat în comparație cu tumorile care apar la nivelul capului pancreasului, deoarece aceste din urmă dezvoltă simptome legate de obstrucția canalului biliar comun și/sau a canalului pancreatic. Tumorile pot crește local în duoden (proximal pentru tumorile de la nivelul capului pancreatic și distal pentru tumorile corp/coadă) și pot determina obstrucție duodenală.

Cea mai frecventă formă histologică dintre neoplasmele pancreatice este adenocarcinomul ductal pancreatic (>90%), celelalte subtipuri fiind reprezentate de carcinomul acinar, pancreatoblastomul și tumorile neuroendocrine.

Diagnosticul de cancer pancreatic implică cunoașterea istoricului medical al pacientului, examinarea fizică, analize de laborator, imagistică medicală și biopsia.

Monitorizarea dinamică a CA19-9, CEA, CA242 și a altor markeri tumorali serici este utilă pentru diagnostic, evaluarea prognosticului, monitorizarea recurenței/metastazelor postoperatorii și evaluarea efectului curativ.

Examinarea prin CT abdominal, reprezintă prima opțiune pentru diagnosticul preoperator și stadializarea cancerului pancreatic.

Pentru pacienții cu suspiciune de cancer pancreatic și metastaze hepatice, se recomandă RMN dinamică cu substanță de contrast pentru evaluarea ulterioară.

Suplimentar la CT sau RMN, PET/CT este potrivit pentru pacienții cu suspiciu la metastaze extrapancreatice sau în cazurile în care este necesar să se identifice natura tumorii pancreatice.

Pentru pacienții cu risc sporit pentru cancer pancreatic local avansat și potențial rezecabil după terapie neoadjuvantă, se recomandă explorarea laparoscopică înainte de tratamentul chirurgical cu tentă radicală. Din punct de vedere anatomic, rezecabilitatea cancerului pancreatic este evaluată din perspectiva implicării vaselor de sânge principale din apropiere, a existenței metastazelor la distanță și a posibilității realizării rezecției fără tumoră reziduală.

Pentru managementul pacientului cu cancer pancreatic, stadializarea și evaluarea statutului de rezecabilitate a cancerului pancreatic este necesară implicarea unei echipe multidisciplinare.

Pentru 90% dintre pacienții încadrați în stadiu inoperabil sau metastatic în momentul diagnosticării, opțiunile de primă linie de tratament depind de statusul de performanță existent. Astfel, conform recomandărilor ghidului ESMO 2025, pentru pacienții cu un status de performanță ECOG de 0-1, cu un nivel de bilirubină <1,5 ori limita superioară a normalului și fără comorbidități majore, sunt recomandate două scheme de tratament drept chimioterapie de primă linie:

- FOLFIRINOX [I, A; scor ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (MCBS) v1.1: 5 (versus gemcitabină)]
- NALIRIFOX [I, A; scor ESMO-MCBS v1.1: 2 (versus gemcitabină și nab paclitaxel)].

O altă alternativă de tratament de linia I pentru pacienții în stadiu metastatic este reprezentată de gemcitabină și nab paclitaxel.

3. STATUT DE COMPENSARE ACTUAL AL MEDICAMENTULUI CU DCI IRINOTECANUM (4,3 mg/ml)

Conform Hotărârii de Guvern (H.G.) nr. 720/2008 actualizate 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 Irinotecanum (Onivyde Pegylated Liposomal 4,3 mg/ml) este inclus în Sublista C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%,, fiind menționat la Secțiunea C2 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc,, în P3: Programul național de oncologie. Medicamentul Irinotecanum (Onivyde Pegylated Liposomal 4,3 mg/ml) are alocat simbolul „**1Ω,,

Protocolul terapeutic aferent DCI Irinotecanum (Onivyde Pegylated Liposomal 4,3 mg/ml) este listat în OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat și redat în cele ce urmează:



„Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 183, cod (L01XX19): DCI IRINOTECANUM
(ONIVYDE PEGYLATED LIPOSOMAL)

I. Indicația terapeutică

Este indicat în tratamentul adenocarcinomului pancreatic metastazat, în asociere cu 5-fluorouracil (5-FU) și leucovorin (LV), la pacienți adulți la care afecțiunea a progresat sub tratament pe bază de gemcitabină.

Această indicație se codifica la prescriere prin codul 105 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boala).

II. Criterii pentru includerea/excluderea unui pacient în tratament

CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

- vârsta ≥ 18 ani
- adenocarcinom al pancreasului exocrin confirmat histopatologic sau citologic.
- boala metastatică, în progresie după un tratament chimioterapic anterior pe bază de Gemcitabina.

Tratamentele anterioare pot fi:

- Gemcitabina în monoterapie
- Protocol de chimioterapie care include Gemcitabina, urmat sau nu de tratamentul de menținere cu Gemcitabina
- Monoterapie cu Gemcitabina completată cu un derivat de platină, fluoropirimidine sau Erlotinib
- Gemcitabina în tratament (neo)adjuvant dacă recidiva bolii urmează în cele 6 luni consecutive finalului tratamentului.

- status de performanță ECOG 0 - 2

• probe biologice care permit administrarea produsului în siguranță: hemoglobina > 9 g/dl, neutrofile $> 1500/\text{mmc}$, Trombocite $> 100.000/\text{mmc}$, valoare normală a bilirubinei, valori ale transaminazelor $\leq 2,5$ ori LSN sau ≤ 5 ori LSN la pacienții cu metastaze hepatice și albumină $\geq 3,0$ g/dl.

CRITERII DE EXCLUDERE

- Hipersensibilitate la substanța de bază sau excipienți
- Sarcină sau alăptare
- Metastaze cerebrale active
- Evenimente tromboembolice în cele 6 luni precedente includerii pacientului în tratament
- Insuficiență cardiacă congestivă severă, aritmie ventriculară.

III. Doză și mod de administrare

ONIVYDE pegylated liposomal, leucovorin și 5-fluorouracil trebuie administrate secvențial. Doza recomandată și regimul de ONIVYDE pegylated liposomal este de $70 \text{ mg}/\text{m}^2$ administrată intravenos pe parcursul a 90 de minute, urmată de LV $400 \text{ mg}/\text{m}^2$ administrat intravenos pe parcursul a 30 minute, urmată de 5-FU $2400 \text{ mg}/\text{m}^2$ administrat intravenos pe parcursul a 46 de ore, la fiecare 2 săptămâni. ONIVYDE pegylated liposomal nu trebuie administrat în monoterapie.

La persoanele cunoscute a fi homozigote pentru alela UGT1A1*28, trebuie luată în considerare o doză inițială redusă de ONIVYDE pegylated liposomal (irinotecan) de $50 \text{ mg}/\text{m}^2$ în cazul în care este bine tolerat în ciclurile ulterioare poate fi luată în considerare o creștere a dozei de ONIVYDE pegylated liposomal la $70 \text{ mg}/\text{m}^2$.

ONIVYDE pegylated liposomal se administrează intravenos. Concentratul trebuie diluat înainte de administrare și administrat sub forma unei perfuzii intravenoase unice cu o durată de 90 de minute.

IV. Premedicație și ajustarea dozelor

Se recomandă ca pacienții să utilizeze o premedicație cu doze standard de dexametazonă (sau un corticosteroid echivalent) împreună cu un antagonist 5-HT₃ (sau alt antiemetic) cu cel puțin 30 de minute înainte de perfuzia cu ONIVYDE pegylated liposomal.

Toate modificările de doze trebuie să se bazeze pe cea mai severă toxicitate precedentă. Dozele de LV nu necesită ajustare. Pentru toxicitatea de gradul 1 și 2, nu sunt recomandate modificări ale dozelor. Pentru gestionarea toxicității determinate de ONIVYDE pegylated liposomal, de gradul 3 sau 4, se recomandă ajustarea dozei, așa cum este prezentat în RCP produsului.

În cazul pacienților care încep tratamentul cu $50 \text{ mg}/\text{m}^2$ de ONIVYDE pegylated liposomal și nu cresc doza la $70 \text{ mg}/\text{m}^2$, prima reducere de doză recomandată este la $43 \text{ mg}/\text{m}^2$ și cea de-a doua reducere a dozei la $35 \text{ mg}/\text{m}^2$. Pacienții care necesită o reducere și mai mare a dozei, trebuie să întrerupă tratamentul

V. Contraindicații

- Antecedente de hipersensibilitate severă la irinotecan sau la oricare dintre excipienții enumerați
- Alăptare

VI. Monitorizare

- Monitorizare clinic și biologică conform bolii de bază și tratamentului
- Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului și localizării bolii, la intervale regulate.

VII. Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică Nu au fost realizate studii dedicate insuficienței hepatice cu ONIVYDE pegylated liposomal. Utilizarea ONIVYDE pegylated liposomal trebuie evitată la pacienții cu bilirubină > 2,0 mg/dl, sau cu aspartat aminotransferaza (AST) și alanin aminotransferaza (ALT) de > 2,5 ori mai mare decât limita superioară a normalului (LSN) sau > 5 ori LSN în cazul prezenței metastazelor hepatice

Insuficiență renală Nu au fost realizate studii vizând insuficiența renală cu ONIVYDE pegylated liposomal. Nu este recomandată o ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară spre moderată. Utilizarea ONIVYDE pegylated liposomal nu este recomandată la pacienții cu insuficiență renală severă (CLcr < 30 ml/min).

Vârșnici Patruzeci și unu la sută (41%) dintre pacienții tratați cu ONIVYDE pegylated liposomal în cadrul acestui program clinic au fost cu vârsta ≥ 65 de ani. Nu este recomandată o ajustare a dozei.

Copii și adolescenți Siguranța și eficacitatea ONIVYDE pegylated liposomal la copii și adolescenți cu vârsta ≤ 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu există date disponibile.

VIII. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală,,

4. 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 redată în Tabelul nr. 1 din OMS 861/2014 actualizat:

Tabelul nr. 1 - Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate din OMS nr. 861/2014 actualizat

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

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/includerea 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.”

4.1. CREEAREA ADRESABILITĂȚII PENTRU PACIENȚI

Dintre terapiile recomandate pentru cancerul pancreatic stadiu metastatic în România, conform OMS/CNAS nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare, fac parte:

- paclitaxelul (concentrația 5 mg/ml) în asociere cu gemcitabina
 - **ca tratament de primă linie**
- gemcitabina în monoterapie
 - **ca opțiune de tratament de primă linie**
- asociere de chimioterapie care include gemcitabina, urmată sau nu de tratamentul de menținere cu gemcitabina
 - **ca opțiune de tratament de primă linie**

4. monoterapie cu gemcitabina completată cu un derivate de platină, fluoropirimidine sau erlotinib
5. irinotecan în asociere cu 5-fluorouracil (5-FU) și leucovorin (LV)

➤ ca opțiune de tratament după progresia bolii sub terapie pe bază de gemcitabină.

Monoterapia cu gemcitabină a fost principalul tratament de primă linie pentru cancerul pancreatic metastatic, dovedit a prelungi supraviețuirea globală (SG) față de 5-FU, conform unui articol din 1997. Durata mediană de supraviețuire globală (OS) a fost de 5,7 luni și respectiv de 4,4 luni pentru pacienții tratați cu gemcitabină, respectiv cu 5-FU (o diferență semnificativă statistic). Rata de supraviețuire la 12 luni a fost de 18%, respectiv de 2% pentru pacienții participanți tratați cu gemcitabină, respectiv cu 5-FU.

Erlotinibul în asociere cu gemcitabina a fost aprobat de EMA în 2005, pe baza unui studiu clinic randomizat (RCT) vs. monoterapia cu gemcitabină. Supraviețuirea globală mediană a fost de 6,4 vs. 6,0 luni, HR 0,82 (IC 95% 0,68, 0,97; p=0,028).

În acest context, amintim care este protocolul terapeutic aprobat în OMS/CNAS nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare pentru medicamentul cu DCI Erlotinibum, ca tratament de linia întâi pentru cancerul metastatic pancreatic.

„Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 198, cod (L031C): DCI ERLOTINIBUM
(....)

B. Cancerul de pancreas

I. Indicații

- cancerul de pancreas local avansat/metastazat/recidivat confirmat histopatologic sau citologic

II. Criterii de includere

- pacienți netratați anterior pentru stadiul metastatic, boala local avansată sau boală recidivată;

- examen histopatologic/citologic pozitiv pentru adenocarcinom pancreatic

- ECOG 0 - 2;

- vârsta > 18 ani

- funcții hepatice și hematologice adecvate, care să permită administrarea tratamentului specific.

III. Posologie

- 100 mg/zi (o tabletă), în combinație cu gemcitabina;

- doza de erlotinib se poate reduce în caz de reacții adverse, la 50 mg/zi;

- tratamentul se continuă până la progresia bolii (în lipsa beneficiului clinic) sau apariția toxicității inacceptabile (în opinia medicului curant)

IV. Monitorizarea tratamentului

- monitorizare clinică și biologică conform bolii de bază și tratamentului

- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului și localizării bolii, la 3 - 6 luni.

V. Criterii de întrerupere:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți

- Non-compliant: pacientul nu ia tableta zilnic sau refuză deliberat continuarea tratamentului.

- Apariția unor toxicități inacceptabile care, în opinia medicului curant, necesită întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului specific;

VI. Prescriptori

Medici din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face și pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.,,

În 2013, schema de tratament gemcitabina în asociere cu nab-paclitaxel a fost aprobată de EMA pe baza unui studiu clinic randomizat (RCT) vs. monoterapia cu gemcitabină. Supraviețuirea globală mediană a fost de 8,5 vs. 6,7 luni, HR 0,72 (IC 95% 0,62, 0,83; p<0,001).

În prezent, conform recomandărilor ghidurilor europene (ESMO 2025) și americane (National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [NCCN 2025]), standardul de tratament de linia întâi pentru cancerul pancreatic metastatic indicat pentru pacienții care prezintă un status de performanță bun (ECOG 0-1), este reprezentat de următoarele regimuri de tratament:

1. regimul FOLFIRINOX ((irinotecan (non-liposomal) + oxaliplatin + 5-FU/LV)
2. regimul gemcitabina în asociere cu nab-paclitaxel
3. regimul NALIRIFOX (Onivyde pegylated liposomal 4,3 mg/ml + oxaliplatină, 5-fluorouracil și leucovorină).

În acest context, amintim care este protocolul terapeutic aprobat în OMS/CNAS nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare pentru standardul de tratament de linia întâi pentru cancerul pancreatic stadiu metastatic, reprezentat de asocierea nab-paclitaxelum (concentrația 5 mg/ml) și gemcitabină.

„ Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 336 cod (L01CD01): DCI PACLITAXELUM (concentrația 5 mg/ml)*) (...)

B. Adenocarcinom pancreatic metastatic

I. Indicația terapeutică

În asociere cu gemcitabina este indicat în tratamentul de primă linie la pacienți adulți cu adenocarcinom pancreatic metastatic.

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament:

1. Criterii de includere:

- Pacienți adulți cu adenocarcinom al pancreasului confirmat histopatologic în stadii avansate de boala - boala metastazată confirmat imagistic/histopatologic
- Număr absolut de granulocite de minimum $1500 \times 10^6/l$ și un număr de trombocite de $100000 \times 10^6/l$ (pentru a putea fi administrat tratamentul cu gemcitabină)

2. Criterii excludere:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Sarcina, alăptarea.
- Pacienți cu valori inițiale ale numărului de neutrofile < 1500 celule/mm³.

III. Tratament

Doze și mod de administrare

Paclitaxelum (legat de albumina sub forma de nanoparticule) concentrația de 5 mg/ml nu trebuie utilizat în locul sau substituit cu alte forme farmaceutice ale paclitaxelului cu concentrația de 6 mg/ml.

Doza recomandată de paclitaxel (legat de albumină sub formă de nanoparticule) în asociere cu gemcitabină este de 125 mg/m², administrată intravenos în decurs de 30 minute, în zilele 1, 8 și 15 ale fiecărui interval de 28 zile.

Doza recomandată de gemcitabină, administrată în asociere, este de 1000 mg/m² administrată intravenos în decurs de 30 minute, imediat după terminarea administrării paclitaxel în zilele 1, 8 și 15 ale fiecărui interval de 28 zile.

Ajustări ale dozei în timpul tratamentului pentru adenocarcinom pancreatic

Tabelul 1: Reducerea nivelului de dozare la pacienți cu adenocarcinom pancreatic (...)

Tabelul 2: Modificări ale dozei pentru neutropenie și/sau trombocitopenie la începutul unui interval sau în timpul unui interval la pacienți cu adenocarcinom pancreatic (...)

Tabelul 3: Modificări ale dozelor pentru alte reacții adverse la medicament la pacienții cu adenocarcinom pancreatic (...)

IV. Contraindicații:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți (pentru paclitaxelum și gemcitabină)
- Sarcina, alăptarea.
- Pacienți cu valori inițiale ale numărului de neutrofile < 1500 celule/mm³.



V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:

Pentru administrarea asociată a Paclitaxelum și a gemcitabinei, dacă apare neuropatie periferică de Gradul 3 sau peste, se întrerupe administrarea Paclitaxelum; se continuă tratamentul cu gemcitabină în aceeași doză. Administrarea Paclitaxelum se reia în doză scăzută când neuropatia periferică se ameliorează până la Gradul 0 sau 1.

Vaccinul febrei galbene și alte vaccinuri cu virusuri vii gemcitabi nu sunt recomandate pacienților tratați cu gemcitabine

Este necesară prudență deosebită, în special la pacienții care prezintă antecedente de evenimente cardiovasculare, datorită riscului de tulburări cardiace și/sau vasculare la administrarea gemcitabinei.

VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacității terapeutice:

În timpul tratamentului cu Paclitaxelum trebuie efectuată monitorizarea frecventă a numărului de celule sanguine. Pacienții nu trebuie rețrați cu cicluri ulterioare de Paclitaxelum până când neutrofilele nu revin la > 1500 celule/mm³, iar trombocitele nu revin la > 100000 celule/mm³

Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode clinice, biologice și imagistice (CT, IRM) la intervale regulate.

VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului:

- progresia bolii (obiectivat imagistic și/sau clinic);
- toxicități inacceptabile
- apariția sindromului de extravazare capilară (în timpul tratamentului cu gemcitabină)
- apariția sindromului de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR) (în timpul tratamentului cu gemcitabină)

VIII. Prescriptori

Medici din specialitatea oncologie medicală,,.

În ceea ce privește regimul NALIRIFOX, acesta reprezintă o nouă opțiune de linia întâi de standard terapeutic pentru pacienți români al căror diagnostic este de cancer pancreatic metastatic. Eficacitatea și siguranța acestuia au fost evaluate în studiul NAPOLI-3. Studiul NAPOLI-3 este un studiu randomizat, multicentric, deschis, controlat activ, care a inclus 770 de pacienți cu adenocarcinom pancreatic metastazat care nu au utilizat anterior chimioterapie în condițiile existenței metastazelor.

Randomizarea a fost stratificată în funcție de regiune, metastaze hepatice și statusul de performanță ECOG. Pacienții au fost randomizați (1:1) pentru a fi incluși în unul dintre următoarele brațe de tratament:

- NALIRIFOX: doza de Onivyde pegylated liposomal 50 mg/m² administrată în perfuzie intravenoasă cu o durată de 90 de minute, urmat de doza de oxaliplatină 60 mg/m² administrată în perfuzie intravenoasă cu o durată de 120 de minute, urmat de doza de leucovorină 400 mg/m² administrată intravenos cu o durată de 30 de minute, urmat de doza de 5-FU 2400 mg/m² administrată intravenos cu o durată de 46 de ore, la interval de 2 săptămâni.
- Gemcitabină + Nab-paclitaxel: doza de Nab-paclitaxel 125 mg/m² administrată în perfuzie intravenoasă cu o durată de 35 de minute, urmat de doza de gemcitabină 1000 mg/m² administrată intravenos cu o durată de 30 de minute, în zilele 1, 8 și 15 a fiecărui ciclu de 28 de zile.

La pacienții homozigoți pentru alela UGT1A1*28 s-a inițiat tratamentul cu Onivyde pegylated liposomal la aceeași doză (50 mg/m² Onivyde pegylated liposomal) și aceștia au fost atent monitorizați pentru siguranță.

Tratamentul a continuat până când RECIST v1.1 a definit progresia bolii sau toxicitatea inacceptabilă.

Evaluările statusului tumoral au fost efectuate la momentul inițial și ulterior la interval de 8 săptămâni, conform evaluării de către investigator, în conformitate cu RECIST v1.1.

Principalii parametri ai rezultatului eficacității au fost supraviețuirea globală (SG), supraviețuirea fără progresie (SFP) și rata de răspuns obiectiv (RRO).

Datele demografice inițiale și caracteristicile pacienților au fost: vârsta medie de 65 de ani (intervalul: 20-85); 50% vârsta de 65 de ani sau mai mult; 56% bărbați; 83% albi; 5% asiatici; 3% negri sau afro-americieni; statusul de performanță ECOG a fost 0 la 43% sau 1 la 57% dintre pacienți; 87% aveau metastaze hepatice.

Studiul NAPOLI-3 a demonstrat o îmbunătățire semnificativ statistică a SG și SFP pentru brațul NALIRIFOX, față de brațul Gem+NabP, conform definiției inițiale ale straturilor din planul de analiză statistică.

La analiza finală, mediana SG a fost de 11,1 luni (95% ÎI: 10,0, 12,1; RR 0,84 (95% ÎI: 0,71, 0,99); p=0,04) pentru brațul NALIRIFOX și de 9,2 luni (95% ÎI: 8,3, 10,6) pentru brațul Gem+NabP.

Rezultatele unei analize actualizate a SG sunt rezumate în tabelul și figura următoare.

Tabel nr. 2 Rezultate ale eficacității terapiei NALIRIFOX rezultate din studiul clinic NAPOLI-3

	NALIRIFOX (N=383)	Gem+NabP (N=387)
Supraviețuire globală actualizată, data limită de colectare a datelor = 03 octombrie 2023		
Număr decese, n (%)	328 (85,6)	345 (89,1)
Supraviețuirea globală mediană (luni)	11,1	9,2
Interval de încredere (ÎI 95%)	(10,0, 12,1)	(8,3, 10,6)
Risc relativ (ÎI 95%) *	0,85 (0,73, 0,99)	
Supraviețuire fără progresia bolii, data limită de colectare a datelor = 23 iulie 2022**		
Deces sau progresie, n (%)	249 (65)	259 (67)
Supraviețuire fără progresie mediană (luni)	7,4	5,6
Interval de încredere (ÎI 95%)	(6,0, 7,7)	(5,3, 5,8)
Risc relativ (ÎI 95%) *	0,70 (0,59, 0,84)	
Valoare-p †	0,0001	
Rată de răspuns obiectiv, data limită de colectare a datelor = 23 iulie 2022		
RRO (ÎI 95%)	41,8 (36,8, 46,9)	36,2 (31,4, 41,2)
RC, n (%)	1 (0,3)	1 (0,3)
RP, n (%)	159 (41,5)	139 (35,9)

NALIRIFOX= ONIVYDE pegylated liposomal +oxaliplatin/5-fluorouracil/leucovorin; Gem+NabP=gemcitabină+nab-paclitaxel;

* Pe baza modelului de regresie COX stratificat, în funcție de statusul de performanță ECOG, regiune (America de Nord, Asia de Est și restul lumii) și metastazele hepatice.

** Pacienții au fost cenzurați atunci când li s-a inițiat terapia antineoplazică ulterioară sau s-a retras consimțământul studiului sau s-au pierdut din evidențe în urma terapiei cu FU sau dacă 2 evaluări tumorale consecutive au fost omise și au fost urmate de progresia bolii sau deces.

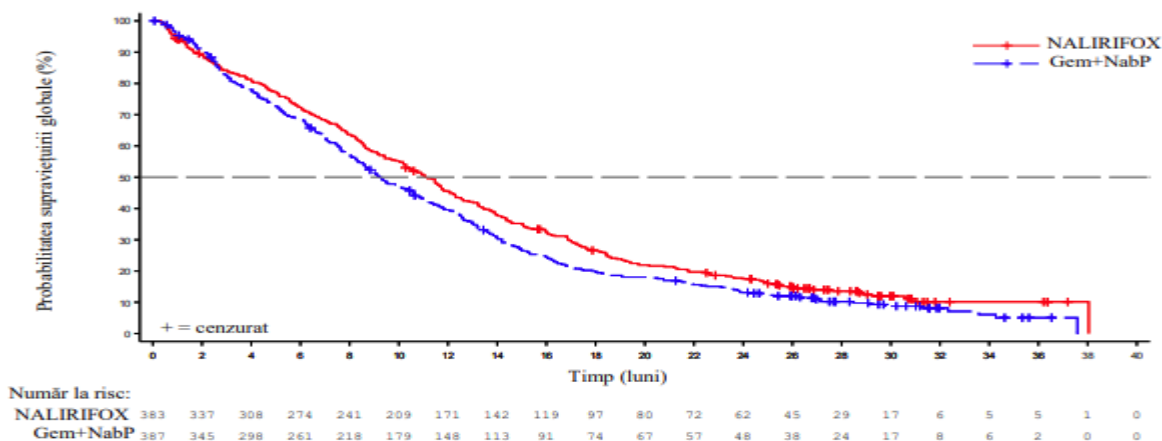
† Pe baza testului log-rank stratificat

Abrevieri: RC=răspuns complet, RP=răspuns parțial; ÎI=interval de încredere

Sursa: RCP Onivyde

https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240425162552/anx_162552_ro.pdf

Figura 1: Curbele Kaplan-Meier cu privire la supraviețuirea globală actualizată, data limită de colectare a datelor = 03 octombrie 2023 în NAPOLI-3



Sursa: RCP Onivyde

https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240425162552/anx_162552_ro.pdf

În studiul NAPOLI- 3, pneumonita a fost raportată la 0,3% dintre pacienții cărora li s-a administrat Onivyde pegylated liposomal în asociere cu oxaliplatin și 5-FU/LV.

Dintre evenimentele adverse raportate în studiul Napoli 3 fac parte:

- sepsis, infecții ale tractului urinar, infecții cu Candida, rinofaringită (*raportări frecvente*)
- diverticulită, pneumonie, abces anal, infecții febrile, gastroenterită, infecții ale mucoasei, infecții fungice orale, infecții cu Clostridium difficile, conjunctivită, furuncul, herpes simplex, laringită, paradontită, erupție cutanată pustuloasă, sinuzită, infecții dentare, infecții micotice vulvo-vaginale (*raportări mai puțin frecvente*)
- edem peritumoral (*raportări mai puțin frecvente*)
- anemie, neutropenie, trombocitopenie
- neutropenie febrilă, leucopenie, limfopenie (*raportări frecvente*)
- pancitopenie, anemie hemolitică (*raportări mai puțin frecvente*)
- hipokalemie, apetit alimentar scăzut (*raportări foarte frecvente*)
- deshidratare, hiponatremie, hipofosfatemie, hipomagneziemie, hipoalbuminemie, hipocalcemie (*raportări frecvente*)
- dezechilibru electrolitic, hipercalcemie, moarte celulară, hipocloremie, gută, hiperglicemie, hiperkalemie, deficit de iod, malnutriție (*raportări mai puțin frecvente*)
- insomnie, stare de confuzie, depresie, nevroză (*raportări mai puțin frecvente*)
- neuropatie periferică, disgeuzie, parestezie (*raportări foarte frecvente*)
- tremor, neurotoxicitate, disestezie, sindrom colinergic, cefalee, amețeli (*raportări frecvente*)
- convulsii, hemoragie cerebrală, ischemie cerebrală, accident vascular ischemic, anosmie, ageuzie, tulburare de echilibru, hipersomnie, hipoestezie, dizabilitate intelectuală, letargie, tulburări de memorie, presincopă, sincopă, atac ischemic tranzitoriu (*raportări mai puțin frecvente*)

- vedere încețoșată (*raportări frecvente*)
- iritația ochilor, scădere a acuității vizuale (*raportări mai puțin frecvente*)
- vertij (*raportări mai puțin frecvente*)
- tahicardie (*raportări frecvente*)
- angină pectorală, infarct miocardic acut, palpitații (*raportări mai puțin frecvente*)
- hipotensiune arterială, evenimente tromboembolice (*raportări frecvente*)
- hipertensiune arterială, senzație de răceală la nivelul extremităților, hematom, flebită (*raportări mai puțin frecvente*)
- embolism pulmonar, sughiț, disfonie, epistaxis (*raportări frecvente*)
- durere orofaringiană, tuse, hiperoxie, inflamație nazală, atelectazie, disfonie, pneumonită (*raportări mai puțin frecvente*)
- diaree, greață, vărsături, dureri abdominale/disconfort, stomatită (*raportări foarte frecvente*)
- colită, enterocolită, constipație, xerostomie, flatulență, distensie abdominală, dispepsie, reflux gastro-esofagian, hemoroizi, disfagie (*raportări frecvente*)
- toxicitate gastrointestinală, obstrucție duodenală, incontinență anală, ulcer aftos, disestezie orală, durere bucală, durere la nivelul limbii, fisură anală, cheilită angulară, dischezie, parestezie orală, carii dentare, eructație, tulburări gastrice, gastrită, tulburări gingivale, dureri gingivale, hematochezie, hiperestezie dentinară, ileus paralic, tumefiere a buzelor, ulceratii bucale, spasm esofagian, parodontopatie, hemoragie rectală (*raportări mai puțin frecvente*)
- hiperalbuminemie (*raportări frecvente*)
- colangită, hepatită toxică, colestază, citoliză hepatică (*raportări mai puțin frecvente*)
- alopecie (*raportări foarte frecvente*)
- xerodermie, sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară, erupție cutanată tranzitorie, hiperpigmentarea pielii (*raportări frecvente*)
- prurit, hiperhidroză, epidermoliză buloasă, dermatită exfoliativă generalizată, eritem, toxicitate unghială, papule, peteșii, psoriazis, piele sensibilă, exfoliere cutanată, leziuni cutanate, telangiectazie, urticarie (*raportări mai puțin frecvente*)
- slăbiciune musculară, mialgii, spasme musculare (*raportări frecvente*)
- artralгии, dorsalгии, dureri osoase, dureri la nivelul extremităților, poliartrită (*raportări mai puțin frecvente*)
- afecțiuni renale acute (*raportări frecvente*)
- afectare renală, insuficiență renală, disurie, proteinurie (*raportări mai puțin frecvente*)
- uscăciune vaginală (*raportări mai puțin frecvente*)
- astenie, inflamații ale mucoaselor (*raportări foarte frecvente*)
- febră, edem, frisoane (*raportări frecvente*)
- stare generală de rău, deteriorare generală a sănătății fizice, inflamație, sindrom de disfuncție multiplă de organe, simptome asemănătoare gripei, dureri toracice non-cardiace, dureri axilare, dureri toracice, hipotermie, durere, tumefiere facială, intoleranță la temperaturi, xeroză (*raportări mai puțin frecvente*)
- scădere ponderală (*raportări foarte frecvente*)
- creșteri ale valorilor transaminazelor (ALT și AST), creșteri ale valorilor fosfatazei alcaline, creșteri ale valorilor gama glutamil transferazei, creșteri ale creatininemiei (*raportări frecvente*)
- raportul normalizat internațional crescut, scăderi ale valorilor proteinelor totale, scăderi ale clearance-ului renal al creatininei, prelungire a intervalului QT pe electrocardiogramă, creșteri ale numărului de monocite, creșteri ale valorilor troponinei I (*raportări mai puțin frecvente*)

- reacții adverse asociate perfuziei (*raportări frecvente*).

4.2. DOVADA COMPENSĂRII ÎN ȚĂRILE UE ȘI MAREA BRITANIE

Solicitantul a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI Irinotecanum și DC Onivyde pegylated liposomal 4,3 mg/ml concentrat pentru dispersie perfuzabilă este compensat pentru indicația de la punctul 1.9 în 5 state membre ale Uniunii Europene: Germania, Austria, Slovacia, Grecia și Cipru.

5. CONCLUZII

Conform O.M.S. nr. 861/2014 actualizat, medicamentul cu DCI Irinotecanum cu indicația: „**în asociere cu oxaliplatin, 5-fluorouracil (5-FU) și leucovorin (LV), pentru tratamentul de primă linie al adenocarcinomului pancreatic metastazat, la pacienții adulți**”, întrunește criteriile de adăugare a unei noi linii de tratament 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.

6. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Irinotecanum pentru indicația: „**în asociere cu oxaliplatin, 5-fluorouracil (5-FU) și leucovorin (LV), pentru tratamentul de primă linie al adenocarcinomului pancreatic metastazat, la pacienții adulți**”, prin introducerea unei noi linii de tratament.

Raport finalizat în luna mai 2025

Referințe bibliografice:

1. O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare
2. H.G. nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare
3. O.M.S./C.N.A.S. nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare
4. O.M.S. nr. 5.994/2024 actualizat
5. Rezumatul caracteristicilor produsului Onivyde
6. EPAR Onivyde 21 March 2024
7. Profil de țară privind cancerul 2023, INSP, <https://insp.gov.ro/wp-content/uploads/2024/03/Profil-de-tara-privind-cancerul-2023.pdf>
8. Pathology and Molecular Genetics of Pancreatic Neoplasms Laura D. Wood 2012
9. H.A.Burris, Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial, 1997

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