



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: SOTORASIB

INDICAȚIE: pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) avansat care prezintă mutația KRAS G12C și a căror boală a progresat după cel puțin o linie anterioară de terapie sistemică

Data depunerii dosarului

02.05.2023

Numărul dosarului

13543

PUNCTAJ: 65



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: SOTORASIB

1.2. DC: LUMYKRAS 120 mg comprimate filmate

1.3 Cod ATC: L01XX73

1.4 Data eliberării APP: 6 ianuarie 2022

1.5. Deținătorul de APP: AMGEN EUROPE B.V. - TARILE DE JOS

1.6. Tip DCI: nouă

1.7. Forma farmaceutică, concentrație, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	Comprimat filmat
Concentrație	120 mg
Calea de administrare	Pentru administrare orală
Mărimea ambalajului	Cutie cu blist. (PVC/PE/PVDC/Al) x 240 comprimate filmate

1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 443/2022 actualizat:

Mărimea ambalajului	Cutie cu blist. (PVC/PE/PVDC/Al) x 240 comprimate filmate
Concentrație	120 mg
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	39312,07
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	163,80 RON

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică :

LUMYKRAS administrat în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) avansat care prezintă mutația KRAS G12C și a căror boală a progresat după cel puțin o linie anterioară de terapie sistemică.

Doze și mod de administrare

Tratamentul cu LUMYKRAS trebuie inițiat de un medic cu experiență în utilizarea medicamentelor împotriva cancerului.

Înainte de inițierea terapiei cu LUMYKRAS, trebuie confirmată prezența mutației KRAS G12C utilizând o analiză validată.



Doza recomandată este de 960 mg sotorasib (opt comprimate a câte 120 mg) o dată pe zi, la aceeași oră în fiecare zi.

Doze omise

Dacă au trecut mai puțin de 6 ore de la ora programată pentru administrarea dozei, pacientul trebuie să ia doza așa cum ar face-o în mod normal. Dacă au trecut mai mult de 6 ore de la ora programată pentru administrarea dozei, pacientul nu trebuie să ia doza. Tratamentul trebuie continuat în ziua următoare, conform prescripției.

În caz de vărsături după administrarea LUMYKRAS, pacientul nu trebuie să ia o doză suplimentară în aceeași zi, iar tratamentul trebuie continuat în ziua următoare, conform prescripției.

Mod de administrare

LUMYKRAS este pentru administrare orală. Comprimatele trebuie înghițite întregi. Nu există date care să susțină administrarea LUMYKRAS dacă comprimatele sunt mestecate, zdrobite sau divizate, dar comprimatele pot fi dispersate în apă. Comprimatele pot fi luate în timpul mesei sau înainte de masă.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (≥65 de ani)

Datele limitate privind siguranța și eficacitatea LUMYKRAS la pacienții cu vârsta de 75 de ani și peste nu sugerează că este necesară o ajustare a dozei la pacienții vârstnici.

Insuficiență hepatică

Nu se recomandă modificarea dozei în cazul pacienților cu insuficiență hepatică ușoară (AST sau ALT < 2,5 × LNS sau bilirubina totală < 1,5 × LNS). Nu se recomandă administrarea sotorasib la subiecții cu insuficiență hepatică moderată și severă.

Insuficiență renală

Nu se recomandă modificarea dozei în cazul pacienților cu insuficiență renală ușoară (eliminarea creatininei, CrCL ≥ 60 ml/minut). LUMYKRAS nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă (CrCL < 60 ml/minut). Prin urmare, tratarea pacienților cu insuficiență renală moderată, severă sau în stadiu terminal trebuie făcută cu prudență.

Copii și adolescenți

LUMYKRAS nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți pentru tratamentul cancerului pulmonar fără celule mici.

Precizare DETM

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, SC Amgen România SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI SOTORASIB și DC LUMYKRAS 120 mg comprimate filmate, pentru indicația terapeutică „*administrat în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) avansat care prezintă mutația KRAS G12C și a căror boală a progresat după cel puțin o linie anterioară de terapie sistemică*”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 4, respectiv : „*Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi*”.

Solicitantul a depus la dosar dovada derulării pe teritoriul României a studiului clinic „A Phase 1/2, Open-label Study Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of AMG 510 Monotherapy in Subjects With Advanced Solid Tumors With KRAS p.G12C Mutation and AMG 510 Combination Therapy in Subjects With Advanced NSCLC With KRAS p.G12C Mutation (CodeBreak 100)”, Protocol nr. 20170543 Nr. EudraCT 2018-001400-11 conform autorizației ANMDMR nr. 7512E/2.08.2021. Studiul s-a desfășurat în 8 centre din România: Medisprof SRL, Cluj-Napoca, Centrul de Oncologie Sf. Nectarie SRL, Craiova, S.C. Radiotherapy Center Cluj



SRL, Cluj-Napoca, Institutul Oncologic,, Prof. Dr. Al. Trestioreanu" București, SC Oncomed SRL, Timișoara, Spitalul Municipal Ploiești, Ploiești, Institutul Regional de Oncologie, Iași, Institutul de Oncologie „Prof. Dr. Ion Chiricuță” Cluj-Napoca.

Cancerul pulmonar fără celule mici (NSCLC)

Este cel mai frecvent subtip de cancer pulmonar (84% din toate neoplasmelor pulmonare), iar pacienții cu NSCLC avansat (stadiul IIIB și IV) au o rată scăzută de supraviețuire la 5 ani, de 5,2%. NSCLC avansat este definit prin tumori ≥ 4 cm, tumori T3 sau T4 (pe baza American Joint Committee on Cancer, ediția a 6-a) și/sau tumori care au fost tratate cu chimioterapie neoadjuvantă, dar au fost prezentate și alte criterii. Mutațiile KRAS sunt cele mai frecvente modificări funcționale la pacienții cu NSCLC avansat (cu o incidență estimată la 25-30% la fumători). În total, mutațiile KRAS apar în 20-40% dintre adenocarcinoamele pulmonare și aproximativ 42% dintre cancerelor pulmonare legate de KRAS poartă mutația G12C, cu doar 10% din NSCLC la pacienții asiatici care găzduiesc această mutație.

Pacienții cu NSCLC care sunt pozitivi pentru mutațiile KRAS sunt de obicei caucazieni și au antecedente de fumat. Vârsta, sexul sau numărul de pachete-an nu sunt asociate cu incidența mutației KRAS.

Pentru pacienții cu cancer pulmonar, cele mai semnificative simptome care le afectează viața de zi cu zi au fost identificate ca oboseală, dispnee și durere cronică. Alte simptome includ insomnia, anxietatea și depresia.

Literatura de specialitate nu este concludentă cu privire la prognosticul pacienților cu NSCLC cu mutație KRAS, inclusiv NSCLC cu mutație KRAS p.G12C. Unele studii nu au raportat nicio diferență de prognostic pacientul general cu NSCLC avansat în timp ce în altele mutațiile KRAS au fost considerate a fi asociate cu un prognostic mai prost și s-a estimat un risc relativ de mortalitate de 30%.

Principiile de tratament au fost în general similare în rândul pacienților cu NSCLC avansat cu mutație KRAS p.G12C și în grupul general de pacienți cu NSCLC avansat. Regimurile de chimioterapie pe bază de platină și regimurile care includ imunoterapia țintită (checkpoint inhibitors) au fost cele mai frecvente regimuri în prima și a doua linie de terapie după diagnosticul bolii avansate.

NCCN (National Comprehensive Cancer Network) și ESMO (European Society for Medical Oncology) susțin testarea tuturor pacienților cu NSCLC pentru mutații oncogene. Cu toate acestea, mutațiile KRAS sunt calificate ca o țintă nemedicamentabilă și nicio terapie anticancer nu este în prezent aprobată în UE pentru tratamentul pacienților cu NSCLC care vizează în mod specific tumorile care au mutația KRAS p.G12C.

EFICACITATE ȘI SIGURANȚĂ CLINICĂ SOTORASIB (LUMYKRAS)



LUMYKRAS pentru tratamentul pacienților cu NSCLC cu mutație KRAS G12C tratat anterior (CodeBreak 100)

Eficacitatea LUMYKRAS a fost studiată în cadrul unui studiu clinic multicentric deschis, cu un singur braț (CodeBreak 100), în care au fost înrolați pacienți cu NSCLC cu mutație KRAS G12C avansat local sau metastatic a căror boală progresase după urmarea unei terapii anterioare. Criteriile cheie de eligibilitate au inclus: progresia bolii în timpul tratamentului cu un inhibitor al punctelor de control ale sistemului imunitar și/sau în timpul chimioterapiei pe bază de platină și ulterior terapiei țintite, în cazul în care au fost identificate mutații acționabile responsabile de stimularea oncogenică, un status de performanță conform Grupului Estic de Cooperare în Oncologie (ECOG PS) egal cu 0 sau 1 și cel puțin o leziune măsurabilă conform definiției din Criteriile de evaluare a răspunsului tumorilor solide (RECIST v1.1). Tuturor pacienților li s-a cerut să facă un test validat de identificare prospectivă a NSCLC cu mutație KRAS G12C pe bază de probe tumorale (kitul PCR KRAS RGQ Qiagen theascreen®), efectuat la un laborator central. Pacienții cu insuficiență renală, insuficiență hepatică și metastaze cerebrale active au fost excluși.

În total, 126 de pacienți au fost înrolați și tratați cu LUMYKRAS în monoterapie, în doză de 960 mg, administrată o dată pe zi, până la progresia bolii sau până la atingerea unei toxicități inacceptabile; la data de referință 124 de pacienți prezentau cel puțin o leziune măsurabilă, evaluată de Blinded Independent Central Review (BICR) conform RECIST v. 1.1, și au fost incluși în analiza rezultatelor eficacității asociate răspunsului. Durata medie a tratamentului a fost de 5,5 luni (interval: 0-15), 48% dintre pacienți fiind tratați timp de ≥ 6 luni și 33% dintre pacienți fiind tratați timp de ≥ 9 luni.

Principala unitate de măsură a rezultatului eficacității a fost rata de răspuns obiectivă (RRO), definită drept procentul de pacienți care au obținut un RC sau un RP, conform evaluării realizate de un comitet BICR respectând RECIST v1.1. Unitățile de măsură suplimentare ale rezultatului eficacității au inclus: durata răspunsului (DR), rata de control al bolii (RCB), definită drept procentul de pacienți care au obținut RC, RP și boală stabilă, timpul până la răspuns (TPR), supraviețuirea fără progresarea bolii (SFPB) și supraviețuirea generală (SG).

Caracteristicile demografice inițiale și caracteristicile bolii populației participante la studiu erau: vârstă medie 64 ani (interval: 37-80); 50% femei; 82% albi, 15% asiatici, 2% negri; 70% ECOG PS 1; 96% cu boală în stadiul IV; 99% cu tip histologic non-scuamos; 81% foști fumători, 12% fumători, 5% nu fumaseră niciodată.

Toți pacienții primiseră cel puțin 1 linie anterioară de terapie sistemică pentru NSCLC metastatic; 43% primiseră doar 1 linie anterioară de terapie, 35% primiseră 2 linii anterioare de terapie, 22% primiseră 3 linii anterioare de terapie, 91% primiseră imunoterapie anterioară anti-PD-1/PD-L1, 90% primiseră chimioterapie anterioară pe bază de platină, 81% primiseră atât hemoterapie pe bază de platină, cât și terapie anti-PD-1/PD-L1. Siturile metastazelor extratoracice cunoscute au inclus: 48% osul, 21% encefalul și 21% ficatul.

Tabelul 1. Rezultatele eficacității pentru CodeBreak 100 la pacienții cu NSCLC cu mutație KRAS G12C

Parametri de evaluare a eficacității	LUMYKRAS
---	-----------------

	N = 124
RRO, % (ÎI 95%)^{a,c}	37,1 (28,6, 46,2)
Răspuns complet (RC), %	2,4
Răspuns parțial (RP), %	34,7
Parametri de evaluare a eficacității	LUMYKRAS
	N = 124
DR^{a,d}	
Numărul de respondenți	46
Medie^b, luni (interval)	11,1 (6,9, 15,0)
Cenzurată, %	39,0
Pacienți cu durata ≥ 6 luni, %	63,0

ÎI = interval de încredere; DR = durata răspunsului; RRO = rata de răspuns obiectivă

a Rezultatul eficacității asociate răspunsului

b Estimare realizată utilizând metoda Kaplan-Meier

c Pe baza datei limită de colectare a datelor de 1 decembrie 2020

d Pe baza datei limită de colectare a datelor de 20 iunie 2021

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. ETM BAZATĂ PE ESTIMAREA BENEFICIULUI TERAPEUTIC (SMR) - HAS (*Haute Autorité de Santé*)

LUMYKRAS (sotorasib) a obținut autorizație condiționată de punere pe piață în 06 ianuarie 2022.

Comisia de Transparență, prin avizul favorabil de rambursare aprobat la data de 15 iunie 2022, a considerat că **beneficiul real** al terapiei adiționale cu medicamentul cu DCI Sotorasib și DC Lumykras 120 mg comprimate filmate, este **scăzut** pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) avansat care prezintă mutația KRAS G12C și a căror boală a progresat după cel puțin o linie anterioară de terapie sistemică.

Menținerea acestui aviz a fost condiționată de reevaluarea medicamentului în termen de maximum un an pe baza rezultatelor studiului de fază III efectuate la pacienții cu NSCLC cu mutație KRAS G12C tratat anterior.

La reevaluarea din 2023, Comisia de Transparență a emis în 21 iunie 2023 un **aviz nefavorabil** de reînnoire a autorizației de acces anticipat.

Recomandările de management ale NSCLC din Franța recomandă identificarea modificărilor moleculare (în special mutația KRAS) înainte de inițierea tratamentului. Prevalența mutației KRAS G12C în NSCLC a fost estimată la aproximativ 14%. Valoarea prognostică sau predictivă a mutației KRAS G12C este în prezent slab definită în NSCLC și nu există (înainte de disponibilitatea LUMYKRAS (sotorasib)) un tratament specific care să vizeze această mutație. Managementul terapeutic actual al NSCLC este același indiferent dacă pacienții au sau nu o mutație KRAS (inclusiv G12C).

Managementul pacienților cu NSCLC avansat a căror boală a progresat cel puțin după cel puțin o linie anterioară de tratament se bazează pe terapia sistemică. În stadiul metastatic (IV), se recomandă un tratament de linia a doua sistemic, indiferent dacă pacienții au răspuns sau nu la un tratament de primă linie pentru boala metastatică. Alegerea acestuia depinde de moleculele utilizate anterior, scorul ECOG și aspectul histologic:

- Pentru pacienții tratați cu imunoterapie în monoterapie ca tratament de primă linie - chimioterapie bazată pe săruri de platină, ca în 1 Prima linie: cisplatin-vinorelbina, cisplatin-gemcitabină, carboplatin-paclitaxel, cisplatin-docetaxel, cisplatin-pemetrexed (doar pentru tipul non-scuamos);
- Pentru pacienții tratați cu imunoterapie și chimioterapie ca tratament de primă linie - chimioterapie în monoterapie: docetaxel, pemetrexed (doar pentru tipul non-scuamos). Mai poate fi propusă asocierea paclitaxel + bevacizumab.
- Pentru pacienții tratați cu dublă chimioterapie fără imunoterapie ca tratament de primă linie – în absența contraindicațiilor, este de referință imunoterapia: atezolizumab, nivolumab sau pembrolizumab (dacă PD-L1 \geq 1%), fără ierarhie între aceste tratamente diferite. A se nota că în prezența unei mutații EGFR sau ALK, răspunsul la imunoterapie pare să fie diminuat.

Nevoia medicală este în prezent acoperită parțial de alternativele disponibile prezentate mai sus. În ciuda acestor tratamente, prognosticul pentru NSCLC avansat este prost, cu o supraviețuire de 5 ani între 15% și 50% la pacienții eligibili pentru terapii țintite sau imunoterapie.

Prin urmare, există o nevoie medicală continuă de medicamente care să îmbunătățească supraviețuirea și calitatea vieții acestor pacienți.

Pentru că valoarea prognostică sau predictivă a mutației KRAS G12C este în prezent slab definită în NSCLC, abordarea terapeutică actuală a NSCLC este același indiferent dacă pacienții au sau nu o mutație KRAS (inclusiv inclusiv G12C). Au fost considerați compratori relevanți clinic: cisplatin, carboplatin, vinorelbina, paclitaxel, docetaxel, pemetrexed, atezolizumab, nivolumab, pembrolizumab.

La reevaluarea din 2023 Comisia a considerat că acest medicament nu se mai presupune a fi inovator deoarece deși reprezintă o modalitate nouă de tratament, pe cale orală, rezultatele studiului randomizat de fază 3 versus docetaxel nu au permis concluzionarea că există o schimbare substanțială în management (lipsa relevanței clinice a beneficiului în ceea ce privește supraviețuirea fără progresie (diferență absolută de aproximativ 1 lună), lipsa unui beneficiu demonstrat în supraviețuirea globală într-un context de cancer avansat, lipsa unei concluzii oficiale privind calitatea vieții și toleranță semnificativă).

2.2. ETM BAZATĂ PE COST-EFICACITATE

2.2.1. NICE - National Institute for Health and Care Excellence

Conform ghidului de evaluare publicat la data de 30 martie 2022, Sotorasib este recomandat pentru utilizare în cadrul Cancer Drugs Fund ca o opțiune pentru tratarea cancerului pulmonar cu celule mici, local avansat sau metastatic, cu mutație KRAS G12C pozitivă, la adulții a căror boală a progresat sau care nu pot tolera chimioterapia pe bază de platină sau imunoterapia anti- PD-1/PD-L1. Se recomandă numai dacă sunt respectate condițiile din acordul încheiat cu compania.

Tratamentul actual al pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici local avansat sau metastatic, tratat anterior, care prezintă mutația KRAS G12C include docetaxel sau docetaxel plus nintedanib.

Sotorasib a fost comparat doar indirect cu tratamentul actual. Rezultatele sugerează că, după chimioterapia pe bază de platină, sotorasibul crește timpul înainte ca boala să se agraveze și perioada de supraviețuire în comparație cu tratamentul actual.

Dovezile referitoare la sotorasib sunt promițătoare. Dar, mai multe date sunt colectate din studiul clinic primar și dintr-un studiu controlat randomizat în curs de desfășurare, care compară sotorasib cu docetaxel.

2.2.2. SMC - Scottish Medical Consortium

Conform raportului publicat la data de 4 februarie 2022 după o analiză atentă, SMC a acceptat Sotorasib pentru utilizare în cadrul NHSScotland ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) cu mutație KRAS G12C, local avansat sau metastatic, care au progresat sau sunt intoleranți la chimioterapie pe bază de platină și/sau anti PD-1/ imunoterapie PD-L1 pe o bază interimară, sub rezerva evaluării continue și reevaluării viitoare.

2.2.3. IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

G-BA - der Gemeinsame Bundesausschuss

IQWiG: Conform raportului 1359 din 12 mai 2022, concluziile evaluării tratamentului cu Sotorasib sunt:

➤ Pentru adulții cu NSCLC avansat cu mutație KRAS p.G12C după terapia de primă linie cu un anticorp PD-1/PD-L1c în monoterapie, **beneficiul suplimentar nu a fost dovedit**; au fost considerate terapii de comparație adecvate cisplatina în asociere cu un citostatic de generația a III-a (vinorelbină sau gemcitabină sau docetaxel sau pemetrexed) sau carboplatină în asociere cu un citostatic de generația a 3-a (vinorelbină sau gemcitabină sau docetaxel sau paclitaxel sau pemetrexed) sau carboplatină în asociere cu paclitaxel sau gemcitabină în monoterapie sau vinorelbină.

➤ Pentru adulții cu NSCLC avansat cu mutație KRAS p.G12C după chimioterapie citotoxică de primă linie **beneficiul suplimentar nu a fost dovedit**; au fost considerate terapii de comparație adecvate docetaxel sau pemetrexed sau nivolumab sau pembrolizumab sau atezolizumab sau docetaxel în asociere cu nintedanib.

➤ Pentru adulții cu NSCLC avansat cu mutație KRAS p.G12C după terapia de primă linie cu un anticorp PD-1/PD-L1c în combinație cu chimioterapie pe bază de platină sau după terapia secvențială cu un anticorp PD-1/PD-L1c



și chimioterapie pe bază de platină **beneficiul suplimentar nu a fost dovedit**; au fost considerate terapii de comparație adecvate afatinib, pemetrexed, erlotinib, docetaxel, docetaxel în asociere cu ramucirumab, docetaxel în asociere cu nintedanib și vinorelbina.

G-BA: Decizia G-BA adoptată în data de 4 august 2022 stabilește că **beneficiul suplimentar** al DCI sotorasib pentru indicația:

- Pentru adulții cu NSCLC avansat cu mutație KRAS p.G12C după terapia de primă linie cu un anticorp PD-1/PD-L1c în monoterapie **nu este dovedit** în raport cu terapia de comparație adecvată.
- Pentru adulții cu NSCLC avansat cu mutație KRAS p.G12C după chimioterapie citotoxică de primă linie **nu este dovedit** în raport cu terapia de comparație adecvată.
- Pentru adulții cu NSCLC avansat cu mutație KRAS p.G12C după terapia de primă linie cu un anticorp PD-1/PD-L1c în combinație cu chimioterapie pe bază de platină sau după terapia secvențială cu un anticorp PD-1/PD-L1c și chimioterapie pe bază de platină **nu este dovedit** în raport cu terapia de comparație adecvată.

3. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

SC Amgen România SRL a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI Sotorasib este rambursat, pentru indicația de la punctul 1.9 în 9 state membre ale Uniunii Europene și în Marea Britanie, după cum urmează : Austria, Bulgaria, Cehia, Germania, Grecia, Slovenia, Spania, Suedia.

4. COSTURILE TERAPIEI

Conform OMS 861/2014 actualizat, Anexa nr.1, art.1, lit.c):

"c) **comparator** - un medicament aferent unei **DCI care se află în Lista** 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, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, care are **aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional sau aceluiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat**, după caz. Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum-rezultat exclusiv prin compararea prețurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare. În cazul în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau cost-volum- rezultat, medicamentul



supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiționată, chiar dacă punctajul final obținut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiționată;

Conform Metodologiei la ordin, Alin. A, punctul 23:

“Costul terapiei - prețul total al DCI calculat la nivel de preț cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării, în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient. Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional ca medicamentul evaluat, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele pentru comparatorul ales, respectiv atât medicamentul biologic, cât și biosimilarul acestuia, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic/biosimilar cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman aprobat la data evaluării. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator este specificată administrarea într-o schemă terapeutică în asociere cu alte medicamente aferente unor DCI compensate, costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducție a tratamentului și o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator doza recomandată pentru unul dintre acestea presupune o perioadă de administrare limitată, de câteva luni sau de câțiva ani, iar pentru celălalt o perioadă de administrare cronică, nelimitată, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de cinci ani calendaristici.”

Pentru calculul costurilor terapiei, solicitantul a ales ca și **comparator** medicamentul cu DCI DOCETAXELUM.

Conform H.G. nr. 720/2008 actualizat, cu ultima completare din data de 18.04.2023, DCI DOCETAXELUM este încadrat în sublista C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%”, Secțiunea C2 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc”, subsecțiunea „P3: Programul național de oncologie” la poziția 26, fără adnotări, în acord cu decizia Președintelui ANM DMR nr. 138/8 februarie 2017 de eliminarea notării unei DCI compensate cu (**).

Conform RCP Docetaxel Teva 20 mg/0,5 ml concentrat și solvent pentru soluție perfuzabilă; Docetaxel Teva 80 mg/2 ml concentrat și solvent pentru soluție perfuzabilă (a fost ales genericul cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA, în acord cu prevederile OMS 861/2014 menționate anterior) indicația este: „Docetaxel Teva este indicat pentru tratamentul pacienților cu neoplasm pulmonar, altul decât cel cu celule mici, local avansat sau metastazat, după eșecul chimioterapiei anterioare”.

DETM consideră că medicamentul cu DCI DOCETAXELUM respectă prevederile legislative privind definiția comparatorului. Ca urmare, calculul costului terapiei a fost efectuat față de acest comparator.



Tabelul nr. 2 – Calculul costurilor terapiei

DCI	DC	Ambalaj	PAM/ambalaj (lei)	PAM/UT (lei)
SOTORASIB	LUMYKRAS	Cutie cu blist. x 240 comprimate filmate	39.312,07	163,80
DOCETAXELUM	Docetaxel Teva	Cutie cu 1 flac. unidoza din sticlă incoloră cu 1 ml conc. pt. sol. perf. care conține 20 mg docetaxel	100,91	100,91

PAM – prețul cu amănuntul maximal cu TVA; UT - unitate terapeutică

*prețuri conform Ordinului nr. 443/2022 actualizat la data de 17.07.2023

Calculul costului terapiei cu DC LUMYKRAS 120 mg comprimate filmate

Conform RCP: Doza recomandată este de 960 mg sotorasib (opt comprimate a câte 120 mg) o dată pe zi

Cost tratament 1 an: 365 x 8 x 163,80 = 478296 lei

Calculul costului terapiei cu Docetaxel Teva

Conform RCP: Pentru tratamentul după eșecul chimioterapiei anterioare cu compuși pe bază de platină, doza recomandată este de 75 mg/m² în monoterapie. Docetaxelul se administrează în perfuzie intravenoasă cu durata de o oră, o dată la 3 săptămâni.

Un adult cu o înălțime medie de 175 cm și greutate corporală de 70 kg are o suprafață corporală de aproximativ 1,85 m² astfel încât pentru o administrare sunt necesare 138,75 mg (7 fl)

Cost tratament 1 an: 52/3 săpt= 13 administrări/an = 7 fl x 13 x 100,91 = 9182,81 lei

	Cost terapie/an (lei)	% diferență
SOTORASIB	478.296	
DOCETAXELUM	9.182,81	+ 5208,69

Din calculul costului terapiei se observă că DC LUMYKRAS generează costuri suplimentare > 3% față de comparatorul validat, rezultând un impact bugetar pozitiv.

5. PUNCTAJUL OBȚINUT

Tabelul nr. 4 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi

Criterii de evaluare	Punctaj
----------------------	---------



1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit clasificarea BT 3 - insuficient din partea HAS	0
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit avizul pozitiv, fără restricții comparativ cu RCP, din partea autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declarație pe propria răspundere că beneficiază de compensare în Marea Britanie fără restricții comparativ cu RCP, inclusiv ca urmare a unei evaluări de clasă de către NICE sau a altor tipuri de rapoarte/evaluări efectuate de către NHS și documentația aferentă	15
2.6. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWIG/G-BA) nu demonstrează beneficiu terapeutic adițional față de comparator sau beneficiul este mai mic față de comparator sau pentru care nu s-a emis raport de evaluare	0
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România	
3.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, compensate în 8 - 13 state membre ale UE și Marea Britanie	20
3.5. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație sau combinații în doză fixă a DCI-urilor deja compensate, pentru care solicitantul prezintă unul dintre următoarele documente: (i) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă; (*)	45
4. Costurile terapiei	
4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care generează mai mult de 3% costuri față de comparator, per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea calculului	0
TOTAL	65

(*) Cele 45 de puncte acordate la pct. 3.5 substituie punctajul acordat pentru rapoartele autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Franța (HAS), Marea Britanie (NICE/SMC) și Germania (IQWIG/G-BA)

6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI SOTORASIB și DC LUMYKRAS 120 mg comprimate filmate, pentru indicația LUMYKRAS administrat în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) avansat care prezintă mutația KRAS G12C și a căror boală a progresat după cel puțin o linie anterioară de terapie sistemică, întrunește punctajul de includere condiționată în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurării, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, SUBLISTA C, Secțiunea C2 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurării incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc”, subsecțiunea „P3: Programul național de oncologie”.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI SOTORASIB și DC LUMYKRAS 120 mg comprimate filmate** pentru indicația terapeutică „LUMYKRAS administrat în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) avansat care prezintă mutația KRAS G12C și a căror boală a progresat după cel puțin o linie anterioară de terapie sistemică”.

Referințe bibliografice:

1. RCP LUMYKRAS 120 mg comprimate filmate (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20221121157350/anx_157350_ro.pdf)
2. Raport SMC (<https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6733/sotorasib-lumykras-final-feb-2022-amended-220222-for-website.pdf>)
3. Raport IQWiG (https://www.iqwig.de/download/a22-28_sotorasib_nutzenbewertung-35a-sqb-v_v1-0.pdf)
4. Raport HAS 2023 (https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-07/lumykras_decision_et_avisct_refus_ap190.pdf)
5. Raport HAS 2022 (https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19740_LUMYKRAS_PIC_INS_AvisDef_CT19740.pdf)
6. Decizia G-BA (https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5570/2022-08-04_AM-RL-XII_Sotorasib_D-787_BAnz.pdf)
7. Raport NICE (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta781/resources/sotorasib-for-previously-treated-kras-g12c-mutationpositive-advanced-nonsmallcell-lung-cancer-pdf-82611551797189>)
8. EPAR (https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lumykras-epar-public-assessment-report_en.pdf)
9. RCPDocetaxel Accord 20 mg/1 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă (https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2022/20221128157747/anx_157747_ro.pdf)
10. HOTĂRÂRE Nr. 720 Republicată*) din 9 iulie 2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, Publicată în M.Of. 18.04.2023
11. ORDIN Nr. 861 din 23 iulie 2014 pentru aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentației care trebuie depusă de solicitanți, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicațiilor, neinclusiunea sau excluderea medicamentelor în/din Lista 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, precum și a căilor de atac, Publicat în M.Of. 28.04.2023
12. ORDIN Nr. 443 din 23 februarie 2022 pentru aprobarea prețurilor maxime ale medicamentelor de uz uman, valabile în România, care pot fi utilizate/comercializate de către deținătorii de autorizație de punere pe piață a medicamentelor sau reprezentanții acestora, distribuitorii angro și furnizorii de servicii medicale și medicamente pentru acele medicamente care fac obiectul unei relații contractuale cu Ministerul Sănătății, casele de asigurări de sănătate și/sau direcțiile de sănătate publică județene și a municipiului București, cuprinse în Catalogul național al prețurilor medicamentelor autorizate de punere pe piață în România, a prețurilor de referință generice și a prețurilor de referință inovative, Publicat în M.Of. 17.07.2023.

Raport finalizat la data de: 25.07.2023

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu