



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: PACLITAXELUM

INDICAȚIE: *Pazenir în asociere cu gemcitabină este indicat în tratamentul de primă linie la pacienții adulți cu adenocarcinom pancreatic metastatic*

Data depunerii dosarului

09.08.2021

Numărul dosarului

14117

PUNCTAJ: 80





1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Paclitaxelum

1.2. DC: Pazenir 5 mg/ml pulbere pentru dispersie perfuzabilă (conform RCP Pazenir în limba engleză) legat de albumină sub formă de nanoparticule

1.3. Cod ATC: L01CD01

1.4. Data primei autorizări: 9 decembrie 2019

1.5. Deținătorul de APP: Ratiopharm GmbH, Deutschland

1.6. Tip DCI: cunoscută

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	pulbere pentru dispersie perfuzabilă legat de albumină sub formă de nanoparticule
Concentrație	5 mg/ml
Calea de administrare	intravenoasă
Mărimea ambalajului	cutie cu 1 flac. din sticlă cu capacitate de 50 ml conținând 100 mg paclitaxel

1.8. Preț conform O.M.S. nr. 443/2022 cu ultima completare din data de 11.03.2022

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	659,79 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	32,99 lei

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Pazenir 5 mg/ml pulbere pentru dispersie perfuzabilă

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Pazenir în asociere cu gemcitabina este indicat în tratamentul de primă linie la pacienți adulți cu adenocarcinom pancreatic metastatic.	Doza recomandată de Pazenir în asociere cu gemcitabină este de 125 mg/m ² , 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/m ² administrată intravenos în decurs de 30 minute, imediat după terminarea administrării Pazenir în zilele 1, 8 și 15 ale fiecărui interval de 28 zile.	Nu este menționată durata medie a tratamentului.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică: Pentru pacienții cu adenocarcinom pancreatic metastatic și insuficiență hepatică moderată până la severă, nu sunt disponibile date suficiente pentru a permite recomandări privind doza.

Insuficiență renală: Ajustarea dozei inițiale de Pazenir nu este necesară la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance-ul creatininei estimat ≥ 30 și < 90 ml/min). Nu sunt disponibile date suficiente pentru a recomanda modificări ale dozei de Pazenir la pacienții cu insuficiență renală severă sau cu boală renală în stadiul terminal (clearance-ul creatininei estimat < 30 ml/min).

Vârstnici: La pacienții cu vârsta de 65 ani și peste nu se recomandă reduceri suplimentare ale dozelor, altele decât cele specifice tuturor pacienților.

2. EVALUĂRI INTERNAȚIONALE

2.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)

Conform raportului tehnic întocmit pentru medicamentul cu DCI Paclitaxelum cu indicația menționată la punctul 1.9, publicat la data de 20 mai 2020 pe site-ul autorității de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Franța și datat 13 mai 2020, beneficiul terapiei estimat de către Comisia pentru Transparență este **important**.

2.2. ETM bazată pe cost-eficacitate

2.2.1. NICE- National Institute for Health and Care Excellence

Pe site-ul NICE a fost publicat la data de 6 September 2017 raportul de evaluare a medicamentului cu DCI Paclitaxelum și indicația precizată la punctul 1.9. având nr. 476. Terapia cu paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule **este recomandată ca opțiune** pentru adenocarcinomul pancreasului metastatic netratat la adulți, numai dacă:

- alte chimioterapii asociate sunt considerate nepotrivite de către medicul curant, iar singura opțiune de tratament ar fi fost monoterapia cu gemcitabină, *precum și*
- compania furnizează nab-paclitaxel cu reducerea agreeată în schema de acces a pacientului,,.

2.2.2. SMC

Datat 09 ianuarie 2015 și publicat la data de 09 februarie 2015 cu nr. 968/14, documentul publicat pe site-ul autorității de reglementare în domeniul evaluărilor tehnologiilor medicale din Scoția prezintă **avizul favorabil rambursării** medicamentului cu DCI Paclitaxelum ca terapie de primă linie la pacienți adulți cu adenocarcinom pancreatic metastatic. Recomandarea experților scoțieni nu este restrictivă, comparativ cu RCP Pazenir.

2.2.3. IQWiG/G-BA

Pe site-urile germane ale instituțiilor IQWiG și G-BA **nu sunt publicate rapoartele** de evaluare ale medicamentului cu DCI Paclitaxelum cu indicația menționată la punctul 1.9.

3. STATUTUL DE COMPENSARE A DCI PACLITAXELUM ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE ȘI MAREA BRITANIE

Conform declarației pe propria răspundere a solicitantului, medicamentul cu DCI Paclitaxelum este rambursat în **8** state membre ale UE și Marea Britanie, conform tabelului următor.

Tabel nr. 1 : Rambursarea medicamentului cu DCI Paclitaxelum în statele membre UE și Marea Britanie

Nr. crt.	Țara	Compensare (Da/Nu)	Nivel de compensare	Condițiile de prescriere (inclusiv restricții) (Da/Nu)
1.	Austria	Da	Date indisponibile	Date indisponibile
2.	Bulgaria	Da	Date indisponibile	Date indisponibile
3.	Croatia	Da	Date indisponibile	Date indisponibile
4.	Grecia	Da	Date indisponibile	Date indisponibile
5.	Germania	Da	Date indisponibile	Date indisponibile
6.	Slovenia	Da	Date indisponibile	Date indisponibile
7.	Suedia	Da	Date indisponibile	Date indisponibile
8.	Marea Britanie	Da	Date indisponibile	Date indisponibile

4. PRECIZĂRI DETM

În HG 720/2008 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* medicamentul cu **DCI Paclitaxelum** este prezent în SECȚIUNEA C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P3: Programul național de oncologie, poziția 25, cod ATC L01CD01, fără o adnotare specială.

Astfel, medicamentul este rambursat conform indicațiilor din RCPⁱ și anume:

Carcinom ovarian: în chimioterapia de primă linie a cancerului ovarian, Paclitaxel este indicat pentru tratamentul pacientelor cu carcinom ovarian avansat sau afecțiuni reziduală (> 1 cm), după laparotomia inițială, în asociere cu cisplatină. În chimioterapia de linia a doua a cancerului ovarian, Paclitaxel este indicat pentru tratamentul carcinomului ovarian metastazat, după eșecul terapiei standard cu compuși de platină.

Carcinom de sân: ca terapie adjuvantă, Paclitaxel este indicat pentru tratamentul pacienților cu carcinom de sân cu afectare ganglionară, după terapia cu antraciclină și ciclofosfamidă (AC). Tratamentul adjuvant cu Paclitaxel trebuie privit ca o alternativă la terapia extinsă cu AC. Paclitaxel este indicat pentru tratamentul inițial al cancerului de sân avansat local sau cu metastaze, fie în asociere cu antraciclină la pacienții la care terapia cu antraciline este adecvată fie în asociere cu trastuzumab la pacienții care prezintă o exprimare în exces a receptorului 2 pentru factorul de creștere epidermal (HER-2) de grad 3+, determinat prin imunohistochimie și pentru care tratamentul cu antraciclină nu este adecvat.

În monoterapie, Paclitaxel este indicat pentru tratamentul carcinomului de sân metastazat la pacienții la care terapia standard cu antraciclină a eșuat sau nu sunt candidați pentru tratamentul standard cu antraciclină.



Carcinom bronho-pulmonar avansat altul decât cu celule mici: Paclitaxel, în asociere cu cisplatina, este indicat pentru tratamentul carcinomului bronho-pulmonar avansat altul decât cu celule mici (NSCLC), la pacienților cărora nu li se vor efectua intervenții chirurgicale curative și/sau radioterapie.

Sarcom Kaposi la pacienți cu SIDA: Paclitaxel Accord este indicat pentru tratamentul pacienților cu formă avansată de sarcom Kaposi (SK) la pacienții cu SIDA, după eșecul tratamentului anterior cu antraciclină înglobată în lipozomi.

Abraxaneⁱⁱ are indicații în Oncologie și anume:

Monoterapia cu Abraxane este indicată pentru tratamentul **cancerului de sân metastatic** la pacienți adulți la care tratamentul de primă linie pentru boala metastatică nu a fost eficient și pentru care tratamentul standard conținând antraciclină nu este indicat.

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

Abraxane în asociere cu carboplatina este indicat în tratamentul de primă linie al **cancerului pulmonar altul decât cel cu celule mici** la pacienții adulți care nu sunt eligibili pentru intervenția chirurgicală și/sau radioterapia cu potențial curativ.

Compoziția calitativă: paclitaxel 5 mg legat de albumină sub formă de nanoparticule.

Abraxane este primul produs comercial realizat cu ajutorul nanotehnologiei și este în prezent aprobat pentru utilizare la pacienții care nu răspund la chimioterapia combinată pentru boala metastatică sau recidivă în termen de 6 luni de la chimioterapia adjuvantă. Prin legarea paclitaxelului de albumină, aceasta depășește problema solubilității scăzute a paclitaxelului și, de asemenea, promovează țintirea activă a paclitaxelului către celulele tumorale inițiind moartea acestoraⁱⁱⁱ.

În RCP produsului Abraxane este menționat faptul că *“acesta nu trebuie utilizat în locul sau substituit cu alte forme farmaceutice ale paclitaxelului”*.

Conform ghidurilor internaționale^{iv} și articolelor de specialitate, formele farmaceutice sub formă de nanoparticule ar putea avea proprietăți farmacologice substanțial diferite față de alte formulări farmaceutice ale aceluiași medicament, în speță distribuția tisulară în ceea ce privește formele legate de albumină vs. formele legate de solvent. În plus, compușii terapeutici precum agenți chimioterapici, vectori, anticorpi s.a.m.d. formulate ca

nanoparticule polimerice au o eliberare prelungită față de formulările standard^{vi}. Atât EMA cât și ghidurile ASCO și ESMO nu recomandă utilizarea paclitaxelului în locul nab-paclitaxel^{viii} (Abraxane).

Având în vedere cele mai sus menționate, considerăm ca medicamentul de referință pentru Pazenir este DC Abraxane.

5. COSTURILE TERAPIEI

Conform OMS 1353/2020 ce modifică și actualizează OMS 861/2014, Anexa 1, Tabelul 4¹, „NOTĂ: ...

*) Prin excepție, în cazul genericelor și biosimilarelor care nu au DCI compensată în Listă, **comparatorul va fi medicamentul inovativ/biologic pentru aceeași concentrație, formă farmaceutică sau cale de administrare.** Nivelurile maxime de preț pentru medicamentul inovativ sau biologic vor fi stabilite de către Ministerul Sănătății, la solicitarea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România, conform normelor privind modul de calcul al prețurilor maxime ale medicamentelor de uz uman aprobate prin ordin de ministru, pentru luna în care se face depunerea cererii de evaluare, și vor fi transmise în maximum 30 de zile de la data solicitării. Nivelurile maxime de preț pentru medicamentul inovativ sau biologic vor fi indicate în raportul de evaluare aferent medicamentului generic/biosimilar”.

Medicamentul inovativ ales ca și comparator pentru calculul costului terapiei este Abraxane 5 mg/ml pulbere pentru suspensie perfuzabilă.

Ca urmare a solicitării ANMDMR, conform adresei nr. P0635/31.05.2022, Ministerul Sănătății a transmis nivelul maximal de preț pentru medicamentul inovativ aferent DCI Paclitaxelum și DC Abraxane 5mg/ml pulbere pentru suspensie perf., prezentat în tabelul de mai jos.

Medicament	Preț cu amănuntul maximal cu TVA (lei)
Abraxane 5mg/ml pulb.pt.suspensie perf. Cutie cu 1 flacon a 100 mg pulb.pt.suspensie perf.	1.082,70

Calculul costului terapiei cu DC Pazenir

Conform RCP: *Adenocarcinom pancreatic* - doza recomandată de Pazenir 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 Pazenir în zilele 1, 8 și 15 ale fiecărui interval de 28 zile.



Un pacient cu o greutate standard de 75 kg și o înălțime de 170 cm, având o suprafață corporală de 1,864m², necesită o doză de 233 mg pazenir per administrare, respectiv 3 flacoane de paclitaxel 5mg/ml pulb.pt. dispersie perf.

Cost anual: 3 fl. x 3 x 365/28 x 659, 79 = **77.407,50 lei.**

Calculul costului terapiei cu DC Abraxane

Conform RCP: *Adenocarcinom pancreatic* - doza recomandată de Abraxane 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 Abraxane în zilele 1, 8 și 15 ale fiecărui interval de 28 zile.

Cost anual: 3 fl. x 3 x 365/28 x 1082,70 = **127.023,91 lei.**

Având în vedere că, pentru indicația adenocarcinom pancreatic, atât terapia cu Pazenir, cât și terapia cu Abraxane presupun administrarea medicamentelor conform unei scheme terapeutice, respectiv în asociere cu gemcitabină, pentru calculul comparativ al costurilor terapiilor ne vom limita la compararea efectivă a costurilor celor 2 terapii, cu Pazenir și Abraxane, diferența procentuală fiind aceeași ca și în cazul comparării costurilor celor 2 scheme terapeutice cu aceste medicamente.

Medicament	PAM/ambalaj (lei)	Cost anual (lei)	% costuri față de comparator
<i>Pazenir 5 mg/ml pulb.pt.dispersie perf. Cutie cu 1 flacon conținând 100 mg paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule</i>	659,79	77.407,50	- 39,06
<i>Abraxane 5mg/ml pulb.pt.suspensie perf. Cutie cu 1 flacon conținând 100 mg paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule</i>	1.082,70	127.023,91	-

Calculul costurilor terapiei relevă faptul că DC Pazenir generează economii de **39,06 %** față de comparator, anual, per pacient, pe baza dozelor recomandate conform RCP, respectiv **un impact bugetar negativ.**

6. PUNCTAJ

CRITERII DE EVALUARE	PUNCTAJ
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. HAS –DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit clasificarea BT 1 - major/important din partea HAS	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. 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 (SMC)	15
2..2. 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 ANMDMR	
3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, compensate în 8 state membre ale UE și Marea Britanie	20
4. Costul terapiei	
Generice sau biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, care generează mai mult de 30% economii față de comparator*), în cazul genericelor, și mai mult de 15% față de comparator*), în cazul biologicilor, per pacient, per an	30
TOTAL PUNCTAJ	80

7. CONCLUZII

Conform O.M.S. nr. 861/2014, care cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în O.M.S. nr. 1.353/30.07.2020, publicat în M.Of. Nr. 687/31.07.2020, medicamentul cu **DCI Paclitaxelum** și **DC Pazenir**, având indicația „**Pazenir în asociere cu gemcitabina este indicat în tratamentul de primă linie la pacienții adulți cu adenocarcinom pancreatic metastatic**”, evaluat pe tabelul nr. 4¹ din ordin, întrunește punctajul de **inclușure necondiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, **SUBLISTA C, Secțiunea C2, P3: Programul național de oncologie**.

8. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI PACLITAXELUM** și **DC PAZENIR** pentru indicația terapeutică: „**Pazenir în asociere cu gemcitabina este indicat în tratamentul de primă linie la pacienții adulți cu adenocarcinom pancreatic metastatic**”.



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

Referințe bibliografice:

ⁱ https://www.anm.ro/ / RCP/rcp_2905_11.11.10.pdf?anmPage=1096&ID=21908

ⁱⁱ https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20191111146183/anx_146183_ro.pdf

ⁱⁱⁱ Maeda H et al.. Tumor vascular permeability and the EPR effect in macromolecular therapeutics: a review. *J Control Rel* 2000; 65: 271–284.

^{iv} Stevens PJ et al. A folate receptor-targeted lipid nanoparticle formulation for a lipophilic paclitaxel prodrug. *Pharm Res* 2004; 21: 2153– 2157.

^v Saltzman WM, Olbricht WL. Building drug delivery into tissue engineering. *Nat Rev Drug Discov.* 2002;1:177-186.

^{vi} Zhou J, Patel R, Sirianni RW, et al. Highly penetrative, drug-loaded nanocarriers improve treatment o glioblas- toma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110:11751-11756.

^{vii} <https://www.esmo.org/oncology-news/ema-reminds-physicians-to-use-atezolizumab-with-nab-paclitaxel-for-treating-tnbc>

^{viii} <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-reminds-physicians-use-tecentriq-nab-paclitaxel-treating-breast-cancer>

Coordonator DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU