



## **RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE**

**DCI: EVEROLIMUS**

***INDICAȚIA: pentru tratamentul cancerului mamar în stadiu avansat cu receptori pentru hormoni prezenți, cu HER2/neu negativ, administrat în combinație cu exemestane, la femeile în postmenopauză, fără boală viscerală simptomatică, după recurența sau progresia bolii în urma administrării unui inhibitor de aromatază non-steroidal***

**Data depunerii dosarului**

**12.12.2022**

**Numărul dosarului**

**18137**

**PUNCTAJ: 77**

## 1. DATE GENERALE

1.1. DCI: EVEROLIMUS

1.2. DC: AFINITOR 10 mg comprimate

1.3. Cod ATC: L01XE10

1.4. Data eliberării APP: 03 august 2009

1.5. Deținătorul de APP: Novartis Europharm Limited Irlanda

1.6. Tip DCI: DCI cunoscut cu indicație terapeutică nouă

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

<b>Forma farmaceutică</b>	comprimate
<b>Concentrația</b>	<b>10 mg</b>
<b>Calea de administrare</b>	orală
<b>Mărimea ambalajului</b>	Cutie cu blist. Al/PA/Al/PVC x 30 compr. (3 ani)

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

<b>Denumire Comercială</b>	Afinitor 10 mg comprimate
<b>Prețul cu amănuntul pe ambalaj</b>	<b>9737,02 lei</b>
<b>Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică</b>	<b>324,57 lei</b>

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP :

### Cancer mamar în stadiu avansat cu receptori pentru hormoni prezenți

*Afinitor este indicat pentru tratamentul cancerului mamar în stadiu avansat cu receptori pentru hormoni prezenți, cu HER2/neu negativ, administrat în combinație cu exemestane, la femeile în postmenopauză, fără boală viscerală simptomatică, după recurența sau progresia bolii în urma administrării unui inhibitor de aromatază non-steroidal.*

### **Doze și mod de administrare**

Tratamentul cu Afinitor trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experiență în utilizarea de terapii antineoplazice.



## Doze

Pentru diversele scheme de dozaj, Afinitor este disponibil sub formă de comprimate de 2,5 mg, 5 mg și 10 mg. Doza recomandată este de 10 mg everolimus o dată pe zi. Tratamentul trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până la apariția unei toxicități inacceptabile. Dacă o doză este omisă, pacientul nu trebuie să utilizeze o doză suplimentară, ci, ca de obicei, următoarea doză prescrisă.

## Ajustarea dozei din cauza reacțiilor adverse

Abordarea terapeutică a reacțiilor adverse suspectate severe și/sau intolerabile poate necesita reducerea dozei și/sau întreruperea temporară a tratamentului cu Afinitor. Pentru reacții adverse de gradul 1, nu sunt necesare, de regulă, modificări ale dozei. Dacă este necesară reducerea dozei, doza recomandată este de 5 mg zilnic și nu trebuie să fie sub 5 mg zilnic.

### **Grupuri speciale de pacienți**

#### **Pacienți vârstnici (≥65 ani)**

Nu este necesară ajustarea dozei.

#### **Insuficiență renală**

Nu este necesară ajustarea dozei.

#### **Insuficiență hepatică**

- Insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh A) – doza recomandată este de 7,5 mg zilnic.

- Insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh B) – doza recomandată este de 5 mg zilnic.

- Insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C) – Afinitor este recomandat numai dacă beneficiul dorit depășește riscul. În acest caz, doza de 2,5 mg zilnic nu trebuie depășită.

Ajustările dozei trebuie efectuate dacă statusul hepatic al pacientului (Child-Pugh) se schimbă în timpul tratamentului.

#### **Copii și adolescenți**

Siguranța și eficacitatea Afinitor la copii cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

## Mod de administrare

Afinitor trebuie administrat oral o dată pe zi, la aceeași oră, în mod consecvent cu sau fără alimente. Afinitor comprimate trebuie înghițit întreg, cu un pahar cu apă. Comprimatele nu trebuie mestecate sau sfărâmate.

## Precizare DETM

Reprezentantul în România al deținătorului autorizației de punere pe piață, Novartis Pharma Services Romania S.R.L., a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI Everolimus și DC Afinitor pentru indicația: „Afinitor este indicat pentru tratamentul cancerului mamar în stadiu avansat cu receptori pentru hormoni prezenți, cu HER2/neu negativ, administrat în combinație cu exemestane, la femeile în postmenopauză, fără boală viscerală simptomatică, după recurența sau progresia bolii în urma administrării unui inhibitor de aromatază non-steroidal.”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 4, din O.M.S. nr. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare, respectiv : „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi”.

**Ghidurile ESMO 2021 de tratament al cancerului mamar HR-pozitiv, HER 2-negativ, metastatic**

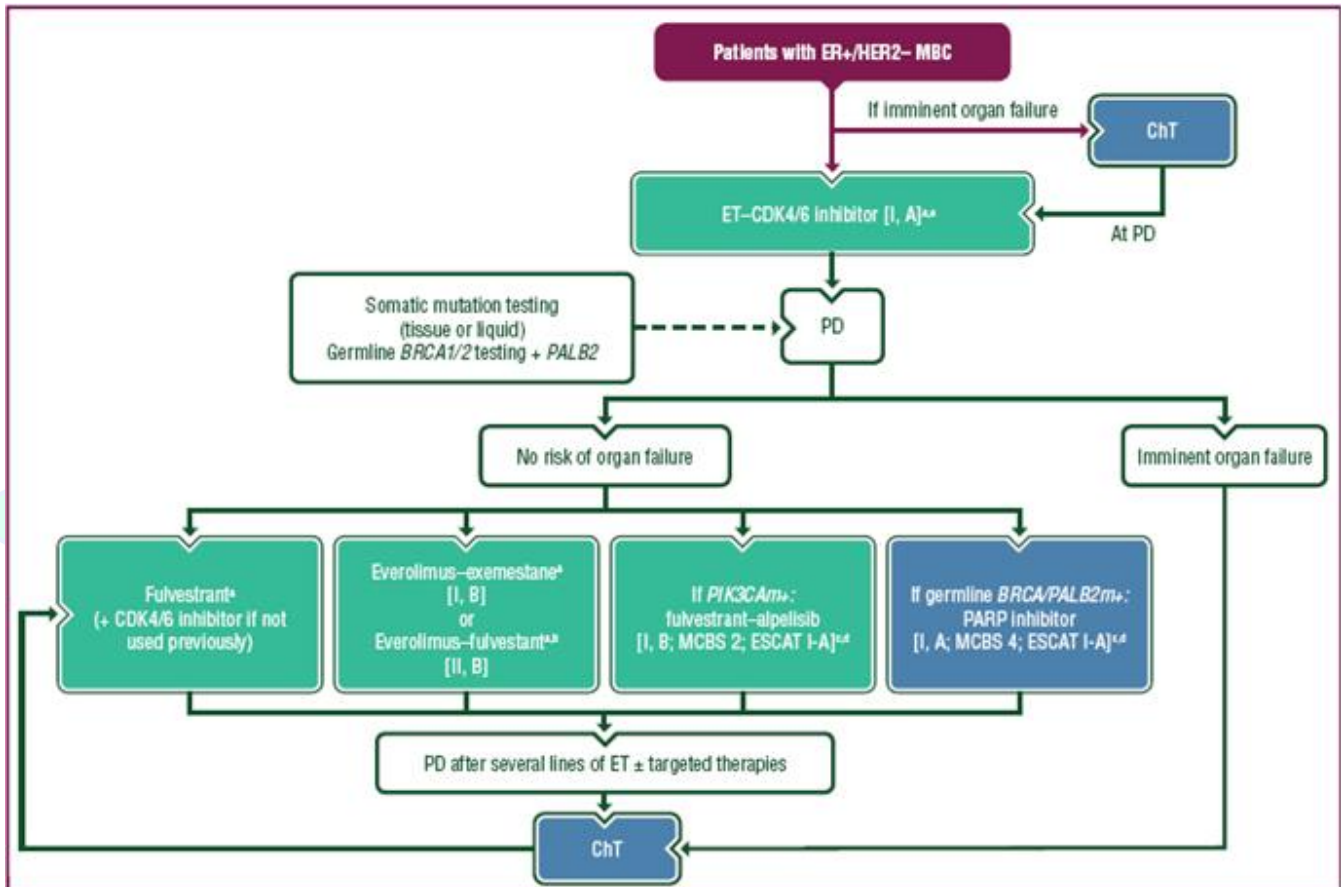


Figure 2. Treatment of ER-positive/HER2-negative MBC.

Recomandările de tratament ale ghidurilor ESMO 2021 pentru cancerul mamar metastatic (MBC), cu *receptori pentru hormoni prezenți*, HER 2 negativ, pentru linia a doua de tratament, sunt următoarele:

- Selectarea terapiei de linia a doua (chimioterapie versus terapia endocrină ulterioară) ar trebui să se bazeze pe agresivitatea bolii, extinderea și afectarea organelor și să ia în considerare profilul de toxicitate al terapiilor.
- Alpelisib-fulvestrant este o opțiune de tratament pentru pacienții cu tumori mutante PIK3CA (în exonii 7, 9 sau 20), expunere prealabilă la un inhibitor de aromatază (sau inhibitori de aromatază ± CDK4/6) și niveluri adecvate de HbA1c [I, B; scor ESMO-MCBS v1.1: 2; Scorul ESCAT: I-A].
- Everolimus-exemestan este o opțiune deoarece prelungeste semnificativ SFP [I, B; Scorul ESMO-MCBS v1.1: 2]. Tamoxifenul sau fulvestrantul pot fi, de asemenea, combinate cu everolimus [II, B]. Dacă se utilizează everolimus, trebuie utilizată profilaxia stomatitei.
- Monoterapia cu inhibitori PARP (olaparib sau talazoparib) trebuie luată în considerare la pacienții cu mutații BRCA1/2 sau PALB2.
- Cel puțin două linii de terapie endocrină sunt preferate înainte de a trece la chimioterapie.
- La pacienții cu insuficiență de organ iminentă, chimioterapia este o opțiune de preferat.

## 2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

### HAS

În urma reevaluării avizului aprobat în data de 01 aprilie 2015, Comisia de Transparență a acordat un nou aviz în data de 26 iunie 2019, pentru un **beneficiu terapeutic moderat** medicamentului cu DC AFINITOR (Everolimus) pentru indicația de la punctul 1.9. Datele noi, disponibile dintr-un studiu deschis de fază II cu un număr mic de pacienți, au arătat:

- o diferență foarte modestă între combinația de everolimus + exemestan și everolimus în monoterapie în ceea ce privește supraviețuirea fără progresie a bolii (8,4 luni față de 6,8 luni cu everolimus în monoterapie)
- nicio diferență față de capecitabină (8,4 luni față de 9,6 luni cu capecitabină)
- niciun câștig în supraviețuirea globală față de fiecare dintre monoterapiile comparate în acest studiu, dar și cu riscul unei toxicități mai mari.

Comisia de transparență consideră că AFINITOR (everolimus) în asociere cu exemestan nu oferă o îmbunătățire a beneficiului real (ASMR V) față de comparatori (exemestan sau capecitabină) la femeile în postmenopauză cu cancer de sân avansat HR+ /HER2-, la reapariția sau progresia bolii, tratate anterior cu un inhibitor de aromatază nesteroidian și în absența implicării viscerale simptomatice.

#### **Locul în strategia terapeutică:**

Ca parte a managementului cancerului de sân RH+/HER2- avansat, la femeile aflate în postmenopauză fără implicare viscerală simptomatică pe termen scurt, care pune viața în pericol, inhibitorii de aromatază non-steroidieni (letrozol sau anastrozol) sunt recomandați ca linia 1, cu excepția cazului în care au fost administrați anterior ca parte a unui tratament adjuvant, întrerupt pentru mai puțin de 12 luni. Monoterapia cu Fulvestrant are autorizație de punere pe piață de primă linie în stadiul local avansat sau metastatic la pacienții în postmenopauză și non-menopauză pretrată cu terapie hormonală (toate etapele combinate). Adăugarea unui inhibitor CDK4/6 [IBRANCE (palbociclib), KISQALI (ribociclib) sau VERZENIOS (abemaciclib)] la letrozol (sau anastrozol pentru abemaciclib) este recomandat din 2016, deși nu a fost demonstrat până în prezent, un avantaj în supraviețuirea globală, față de un inhibitor de aromatază nesteroidian. Tamoxifenul rămâne o opțiune de primă linie.

În cazul progresiei bolii, la femeile aflate în postmenopauză, succesiunea optimă a terapiei hormonale nu este clar stabilită, în stadiul avansat. În caz de recidivă precoce a terapiei hormonale adjuvante sau în caz de progresie a bolii avansate la femeile aflate în postmenopauză, poate fi utilizat tratamentul cu:

- fulvestrant în monoterapie sau în asociere cu un inhibitor CDK4/6 [IBRANCE(palbociclib) sau VERZENIOS (abemaciclib)],
- tamoxifen sau exemestan în monoterapie sau în asociere cu everolimus.



#### Locul medicamentului:

Asocierea AFINITOR (everolimus) + exemestan, administrată pe cale orală, rămâne în strategia terapeutică, o opțiune de linie suplimentară, înainte de chimioterapia citotoxică, la pacientele în postmenopauză, fără implicare viscerală simptomatică, după eșecul unui inhibitor de aromatază nesteroidian (letrozol sau anastrozol). În absența datelor comparative față de asocierea unui inhibitor CDK 4/6 (IBRANCE sau palbociclib; VERZENIOS sau abemaciclib; KISQALI sau ribociclib) cu fulvestrant, locul AFINITOR (everolimus) + exemestan printre aceste opțiuni urmează să fie stabilit. Cu toate acestea, dacă se are în vedere o asociere cu terapia hormonală, profilul de toleranță al terapiilor poate ghida alegerea (a fost observată întreruperea tratamentului pentru evenimente adverse la aproape unul din trei pacienți în studiul pivot de evaluare al AFINITOR (everolimus) în asociere cu exemestan și în jur de 3,8% până la 17,2% în funcție de inhibitorul CDK 4/6 asociat cu fulvestrant).

#### **NICE**

Pe site-ul NICE a fost publicat la data de 21 Decembrie 2016 raportul de evaluare nr. TA421, elaborat în urma reevaluării raportului TA295, al medicamentului Everolimus cu indicația precizată la punctul 1.9. Conform acestuia, **Everolimus, în asociere cu exemestan, este recomandat** în cadrul autorizației sale de introducere pe piață, ca o opțiune pentru tratarea cancerului de sân cu receptori 2 (HER2) negativ al factorului de creștere epidermică uman avansat, receptori hormonali pozitivi la femeile aflate în postmenopauză fără boală viscerală simptomatică care a recidivat sau a progresat după un inhibitor de aromatază nesteroidian. Everolimus este recomandat numai în cazul în care compania acordă reducerea convenită în schema de acces al pacientului.

Compania a prezentat dovezi mai mature privind supraviețuirea globală, în cererea sa de reconsiderare a includerii în Cancer Drugs Fund, comparativ cu datele inițiale. Noile date s-au bazat pe o urmărire mediană de 39,3 luni, timp în care 56,6% dintre pacienți au murit, în comparație cu solicitarea inițială a companiei, bazată pe o urmărire mediană de 16 luni, când 25,1% dintre pacienți au murit. Remarcând că raportul de risc s-a schimbat de la 0,77 la 0,89 în analize, comitetul a subliniat că datele de supraviețuire globală mai mature sugerează că everolimus plus exemestan, în comparație cu exemestanul singur, a fost mai puțin eficient din punct de vedere clinic decât a apărut în depunerea inițială a companiei.

#### **SMC**

Conform raportului de evaluare nr. 872/13 publicat la data de 11 Aprilie 2016 pe site-ul SMC, **medicamentul Everolimus este acceptat pentru utilizare în NHS Scoția pentru indicația precizată la punctul 1.9.** Adăugarea de everolimus la tratamentul cu exemestan a crescut semnificativ supraviețuirea fără progresie comparativ cu exemestanul singur la femeile aflate în postmenopauză cu progresie a bolii după un inhibitor nesteroidian de aromatază. Acest sfat SMC ia în considerare beneficiile unui sistem de acces al pacientului (PAS) care îmbunătățește rentabilitatea everolimusului.

### IQWIG/G-BA

Medicamentul cu DCI Everolimus nu a fost evaluat de către autoritățile de reglementare germane, IQWIG și respectiv, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), pentru indicația de la punctul 1.9.

#### **Precizare DETM**

Compania a solicitat acordarea celor 15 puncte conform notei nr. 1 din tabelul 4 la ordin, totuși indicația evaluată a fost autorizată la nivel european în data de 23 iulie 2012, ulterior intrării în vigoare a legii AMNOG, astfel că medicamentul evaluat nu corespunde criteriilor menționate. De asemenea, compania a completat dosarul de evaluare cu două documente G-BA, dar acestea nu au putut fi utilizate în contextul prezentei evaluări, deoarece se referă la indicația everolimusului în cancerul renal.

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

Solicitantul a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI Everolimus și DC Afinitor 10mg este rambursat pentru indicația de la punctul 1.9. în **20 state** membre ale Uniunii Europene (Austria, Belgia, Bulgaria, Cehia, Cipru, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Luxemburg, Malta, Olanda, Portugalia, Slovacia, Slovenia, Spania, Suedia, Ungaria) și Marea Britanie.

### 4. COSTURILE TERAPIEI

Pentru calculul costului terapiei, solicitantul a propus ca și comparator medicamentul cu DCI PALBOCICLIBUM (DC Ibrance) în asocieră cu FULVESTRANT.

Având în vedere prevederile O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare:

- *Anexa nr.1, art.1, lit. 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;***



- **NOTĂ: 1. 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.**

DCI-urile menționate se regăsesc în HG 720/2008 republicată, 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 :

Poz. 121: Palbociclibum\*\*<sup>1</sup>

Poz. 59: Fulvestrantum\*\*

Tratamentul cu medicamentele corespunzătoare DCI-urilor notate cu \*\* se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății. Tratamentul cu medicamentele corespunzătoare DCI-urilor notate cu \*\*<sup>1</sup> se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății și pot fi administrate și în regim de spitalizare de zi.

Asocierea Palbociclib și Fulvestrant este compensată conform O.M.S. 564/499/2021:

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 177, cod (L01XE33): DCI PALBOCICLIBUM**

#### **I. Indicații**

Palbociclib este indicat în tratamentul cancerului mamar local avansat, recurent sau metastatic, în absența "crizei viscerale" simptomatice\*) (determinări secundare viscerale, de obicei hepatice și/sau pulmonare extensive, numeroase, care induc grade variate de insuficiență de organ; determinările secundare viscerale pot fi localizate și la nivelul altor organe) care pune în pericol prognosticul vital pe termen scurt, cu receptori hormonalni pozitivi (estrogenici și/sau progesteronici) și expresie negativă pentru receptorul HER2-neu, în următoarele situații:

- în asociere cu un inhibitor de aromatază;
- în asociere cu fulvestrant la pacienți cărora li s-a administrat tratament endocrin anterior.

La femeile în pre- sau perimenopauză, tratamentul endocrin trebuie combinat cu un agonist al hormonului de eliberare al hormonului luteinizant (LHRH).

\*) În studiile clinice de înregistrare, criza viscerală a fost definită astfel: pacienți cu efuziuni masive necontrolate (pleurale, pericardice, peritoneale), limfangită pulmonară și implicare hepatică peste 50%. Prescrierea palbociclib la pacienți cu afectare metastatică viscerală, în baza prezentului protocol terapeutic, se va face conform deciziei medicului curant. Acesta (medicul curant)





va aprecia dacă este oportună utilizarea combinației hormonoterapie plus palbociclib (+/- bisfosfonați pentru leziuni osoase) sau va indica utilizarea chimioterapiei sistemice.

**II. Criterii de includere în tratament:**

- diagnostic de cancer mamar avansat local, recurent sau metastatic, cu receptori hormonali (estrogenici și/sau progesteronici) și expresie negativă pentru receptorul HER2-neu;
- vârsta peste 18 ani;
- indice al statusului de performanță ECOG 0-2;
- probe biologice care, în opinia medicului curant, permit administrarea medicamentului în condiții de siguranță.

**III. Criterii de excludere din tratament:**

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- femei în pre- sau perimenopauză, fără ablație ovariană sau fără supresie ovariană cu un agonist de LHRH.

**IV. Tratament**

Palbociclib se administrează pe cale orală. Nu se utilizează concomitent cu preparate conținând sunătoare. Doza recomandată este de palbociclib 125 mg o dată pe zi timp de 21 de zile consecutive, urmate de 7 zile fără tratament (schema 3/1). Tratamentul cu palbociclib trebuie să fie continuat atât timp cât pacientul înregistrează un beneficiu clinic sau până când apare toxicitatea inacceptabilă.

Atunci când este administrat concomitent cu palbociclib, doza recomandată de letrozol este de 2,5 mg, administrată pe cale orală, o dată pe zi, în mod continuu pe parcursul ciclului de 28 de zile.

Tratamentul femeilor în pre-/perimenopauză cu palbociclib și inhibitor de aromatază trebuie întotdeauna combinat cu un agonist al LHRH.

Atunci când este administrat concomitent cu palbociclib, doza recomandată de fulvestrant este de 500 mg, administrată intramuscular în zilele 1, 15, 29 și ulterior o dată pe lună. Înainte de a începe tratamentul cu combinația palbociclib plus fulvestrant și pe parcursul acesteia, femeile la pre/perimenopauză trebuie să fie tratate cu agonști de LHRH.

Modificările dozei de palbociclib - conform tabelelor din Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) (...)

**Precizare DETM**

Astfel, având în vedere faptul că asocierea Palbociclib și Fulvestrant este rambursată în Listă, respectiv are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional sau aceluiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat, aceasta corespunde definiției comparatorului din O.M.S. 861/2014.

Întrucât în RCP EVEROLIMUS și RCP PALBOCICLIBUM se specifică administrarea într-o schemă terapeutică în asociere cu alte medicamente aferente unor DCI compensate, costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică.

Deoarece pentru DCI FULVESTRANTUM (asociat schemei terapeutice) doza recomandată presupune o perioadă de inducție și o perioadă de consolidare a tratamentului, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici.

De asemenea, pentru DCI FULVESTRANTUM și DCI EXEMESTANUM există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele, iar costul terapiei se face raportat la medicamentul generic cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman aprobat la data evaluării.



Prețul cu amănuntul maximal cu TVA prezent în CANAMED la data evaluării

DCI	DC	Ambalaj	PAM/ambalaj (lei)	PAM/UT (lei)
EVEROLIMUS	AFINITOR 10 mg	Cutie x 30 compr.	9737,02	324,57
EXEMESTANUM	EXEMESTAN ACCORD 25 mg	Cutie x 30 compr. film.	88,03	2,93
PALBOCICLIBUM	IBRANCE 125 mg	cutie x 21 cps	10355,23	493,11
FULVESTRANTUM	FULVESTRANT TEVA 250 mg	Cutie cu 2 seringi	626,77	313,39

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

**Cost schemă terapeutică EVEROLIMUS + EXEMESTAN/3 ani:**

➤ **Calculul costului terapiei cu DCI EVEROLIMUS (DC AFINITOR 10mg)**

Conform RCP: Doza recomandată este de 10 mg everolimus o dată pe zi. Tratamentul trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

Costul terapiei pentru 3 ani calendaristici: 365 zile (pe an) x 3 ani x 324,57 lei = **355.404,15 lei**

➤ **Calculul costului terapiei cu DCI EXEMESTANUM (EXEMESTAN ACCORD 25mg)**

Conform RCP: Doza recomandată de Exemestan Accord este de un comprimat filmat (25 mg) administrat zilnic, de preferat după masă. În cancerul glandei mamare avansat, tratamentul trebuie continuat până când progresia tumorii este evidentă.

Costul terapiei pentru 3 ani calendaristici: 365 zile (pe an) x 3 ani x 2,93 lei = **3.208,35 lei**

Cost schemă terapeutică: 355.404,15 lei + 3.208,35 lei = **358.612,50 lei pe 3 ani calendaristici**

**Cost schemă terapeutică PALBOCICLIBUM + FULVESTRANTUM/3 ani:**

➤ **Calculul costului terapiei cu DCI PALBOCICLIBUM (DC IBRANCE 125mg)**

Conform RCP: Doza recomandată este de palbociclib 125 mg o dată pe zi timp de 21 de zile consecutive, urmate de 7 zile fără tratament (schema 3/1), pentru a realiza un ciclu complet de 28 de zile. Atunci când este administrat concomitent cu palbociclib, doza recomandată de fulvestrant este de 500 mg, administrată intramuscular în zilele 1, 15, 29 și, ulterior o dată pe lună. Tratamentul cu IBRANCE trebuie să fie continuat atâta timp cât pacientul înregistrează un beneficiu clinic de la tratament sau până când apare toxicitatea inacceptabilă.

Costul terapiei pentru 3 ani calendaristici: 274 doze (pe an) x 3 ani x 493,11 lei = **405.336,42 lei**

➤ **Calculul costului terapiei cu DCI FULVESTRANTUM (FULVESTRANT TEVA 250 mg)**

Costul terapiei pentru 3 ani calendaristici:

14 doze(an 1) + 12 doze(an 2) + 12 doze(an 3) = 38 doze

38 doze (pe 3 ani) x 626,77 lei = **23.817,26 lei**

Cost schemă terapeutică: **405.336,42 lei + 23.817,26 lei = 429.153,68 lei pe 3 ani calendaristici**



Terapie/Schemă terapeutică	Cost terapie/1 an (lei)	Cost terapie/3 ani (lei)	Costuri față de comparator (%)
<b>EVEROLIMUS + EXEMESTANUM</b>	119.537,50	358.612,50	<b>- 16,44 %</b>
<b>PALBOCICLIBUM + FULVESTRANTUM</b>	143.051,23	429.153,68	

Din compararea costurilor terapiei evaluate, față de comparator, **se constată o economie de 16,44%, respectiv un impact bugetar negativ.**

## 5. PUNTAJUL OBTINUT

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

Criterii de evaluare	Punctaj
<b>1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)</b>	
1.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au permis clasificarea BT 2 - moderat/scăzut (dar care justifică rambursarea) din partea HAS	7
<b>2. ETM bazată pe cost-eficacitate</b>	
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
<b>3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie</b>	
3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru care se solicită includerea noii indicații terapeutice în Listă compensate în minimum 14 din statele membre ale UE și Marea Britanie	25
<b>4. Costurile terapiei</b>	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care generează mai mult de 5% economii față de comparator, per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea calculului	30
<b>TOTAL</b>	<b>77</b>

## 6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Everolimus și DC Afinitor 10 mg comprimate, pentru indicația de la punctul 1.9, întrunește punctajul de **includere condiționată** 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, 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.

Menționăm faptul că deținătorul autorizației de punere pe piață a depus la dosar declarația de exprimare a intenției de angajare într-un mecanism cost-volum sau cost-volum-rezultat, în cazul în care punctajul calculat individual este corespunzător pentru includerea condiționată în Listă.

## 7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Everolimus și DC Afinitor 10 mg comprimate pentru indicația: „Afinitor este indicat pentru tratamentul cancerului mamar în stadiu avansat cu receptori pentru hormoni prezenți, cu HER2/neu negativ, administrat în combinație cu exemestane, la femeile în postmenopauză, fără boală viscerală simptomatică, după recurența sau progresia bolii în urma administrării unui inhibitor de aromatază non-steroidal.”

### Referințe bibliografice :

1. RCP EVEROLIMUS ([https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220613155920/anx\\_155920\\_ro.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220613155920/anx_155920_ro.pdf))
2. RCP EXEMESTANUM ([https://www.anm.ro/\\_/RCP/RCP\\_13565\\_07.12.20.pdf](https://www.anm.ro/_/RCP/RCP_13565_07.12.20.pdf))
3. RCP PALBOCICLIBUM ([https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210716152086/anx\\_152086\\_ro.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210716152086/anx_152086_ro.pdf))
4. RCP FULVESTRANTUM ([https://www.anm.ro/\\_/RCP/RCP\\_13812\\_22.03.21.pdf](https://www.anm.ro/_/RCP/RCP_13812_22.03.21.pdf))
5. AVIZ HAS 2015 ([https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2027898/fr/afinitor-everolimus](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2027898/fr/afinitor-everolimus))
6. AVIZ HAS 2019 ([https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3098032/fr/afinitor-everolimus](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3098032/fr/afinitor-everolimus))
7. NICE GUIDANCE (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta421>)
8. SMC ADVICE (<https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/everolimus-afinitor-resubmission-87213/>)
9. ESMO 2021 metastatic breast cancer ([https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(21\)04498-7/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(21)04498-7/pdf))
10. O.M.S. Nr. 861/2014, actualizat.

Raport finalizat la data de 24.03.2023

**Coordonator DETM**  
**Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu**