



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: IRINOTECANUM LIPOSOMALUM

INDICAȚIA: 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

Data depunerii dosarului

13.05.2019

Număr dosar

23020

PUNCTAJ: 65





1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: IRINOTECANUM LIPOSOMALUM
1.2. DC: ONIVYDE 4,3 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
1.3 Cod ATC: L01XX19
1.4. Data eliberării APP: 14.10.2016
1.5. Deținătorul APP: Les Laboratoires Servier
1.6. Tip DCI: orfană
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	concentrat pentru soluție perfuzabilă
Concentrație	4,3 mg irinotecan anhidru bază liberă (sub formă de sare de sucrosofat în formulă lipozomală pegilată)
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. sol. perf. (30 luni; după deschidere - se utilizează imediat)

- 1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 1468 din 21 noiembrie 2018

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	4098.26 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	4098.26 lei

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

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului conform RCP
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.	70 mg/m ² administrată intravenos pe parcursul a 90 de minute, urmată de LV 400 mg/m ² administrat intravenos pe parcursul a 30 minute, urmată de 5-FU 2400 mg/m ² administrat intravenos pe parcursul a 46 de ore, la fiecare 2 săptămâni.	Pana la progresia bolii sau pana la toxicitate inacceptabila.

Informații suplimentare din RCP Onivyde:

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Nu au fost realizate studii dedicate insuficienței hepatice cu ONIVYDE. Utilizarea ONIVYDE 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. Nu este recomandată o ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară spre moderată (vezi pct. 4.4 și 5.2). Utilizarea ONIVYDE 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 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 la copii și adolescenți cu vârsta ≤ 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu există date disponibile.

2. GENERALITĂȚI PRIVIND CANCERUL PANCREATIC

Cancerul pancreatic ocupă cea de-a patra poziție în clasamentul cancerelor în ceea ce privește mortalitatea în Europa, în timp ce la nivel mondial, ocupă cea de-a șaptea poziție în rândul cauzelor de deces. Vârsta medie de diagnostic a pacienților cu cancer pancreatic în Europa este de 71 de ani pentru bărbați și de 75 de ani pentru femei și la fel ca în cazul multor tipuri de cancer, înaintarea în vârstă reprezintă un substanțial factor de risc. Incidența variază în funcție de rasă, gen, proveniența geografică, afectând populația de proveniență africană mai frecvent decât cea de proveniență caucaziană, cu o incidență de 31 367 cazuri în rândul bărbaților și 31 556 cazuri în rândul femeilor, în cele 5 piețe europene majore, în 2017.

Obiectivele tratamentului cancerului pancreatic sunt prelungirea supraviețuirii, prevenirea progresiei bolii, reducerea simptomelor și menținerea calității vieții.

Singurul tratament curativ al cancerului pancreatic este intervenția chirurgicală radicală. Această abordare este adecvată în principal în cazul pacienților cu stadii precoce ale bolii, în special stadiul I și în unele situații, din stadiul II. Având în vedere raritatea tratamentelor țintite disponibile pentru tratamentul cancerului pancreatic, chimioterapia este principala modalitate de tratament actuală.

Pacienții cu boală rezecabilă sunt adesea tratați prin intervenții chirurgicale, însoțite sau nu de terapie sau de radioterapie. Conform datelor din chestionarul Kantar Health, efectuat în rândul medicilor, chirurgia și radiochimioterapia sunt utilizate în tratamentul a aproximativ un sfert din pacienții cu boală stadiul III, deși aceste posibilități de tratament sunt mai frecvente în cazul numărului mai mic de pacienți cu boală în stadiul I sau II și sunt utilizate numai ca măsuri paliative în cazul bolii avansate.

Cancerul pancreatic prezintă simptome distincte ale bolii, care includ pierdere în greutate sub forma cașexiei, icter, durere, deranjament stomacal, dar nu există semne clare pentru cancer, iar cei mai mulți pacienți sunt diagnosticați în stadii avansate ale bolii. O serie de antigeni asociați tumorii, incluzând proteina fixatoare de calciu S100 (S100P), antigenul carcinoembrionar (CEA), antigenul pancreatic anti-oncofetal și antigenul canceros tisular polipeptidic 19-9 (antigen carbohidrat, CA 19-9) au fost studiați și utilizați ca markeri ai progresiei bolii, dar niciunul nu s-a dovedit a fi un instrument valoros pentru diagnostic.

Diagnosticul este stabilit, în mod uzual, prin efectuarea de ultrasonografii seriate sau de scanări tomografice computerizate (CT).

Colangiopancreatografia endoscopică retrogradă (ERCP) este, de asemenea, o metodă larg utilizată, atunci când scanările CT nu sunt concludente. ERCP este o metodă eficientă de diagnostic în mai mult de 97% dintre cazuri.

Procedurile de stadializare și de evaluare a rezecabilității includ scanarea elicoidă CT, imagistica de rezonanță magnetică (MRI) și ultrasonografia endoscopică. Introducerea tehnicilor minim invazive, precum laparoscopia și laparoscopia cu ultrasunete, a adus succes în diagnosticarea metastazelor regionale.

În cazul cancerului pancreatic metastatic, chirurgia nu poate oferi o șansă de vindecare, întrucât cancerul s-a extins la alte organe, radioterapia nu este nici ea de folos.

3. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTULUI REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN

Onivyde a fost desemnat ca medicament orfan în data de 9 decembrie 2011 (EU/3/11/933) și a primit autorizație de introducere pe piață în 14 octombrie 2016. În momentul desemnării DCI Irinotecan lipozomal ca orfan, această patologie afecta aproximativ 1,4 din 10 000 de persoane din Uniunea Europeană, echivalent cu aproape 71.000 persoane, fiind de 5 la 10 000 persoane.

La momentul desemnării ca medicament orfan, au fost autorizate mai multe medicamente pentru tratarea cancerului pancreatic. Alegerea tratamentului a depins de mai mulți factori, inclusiv de cât de departe a avansat boala. Tratamentele au inclus chirurgia, radioterapia (tratamentul cu radiații) și chimioterapia (medicamente pentru tratarea cancerului).

Statutul de orfan a fost acordat în baza următoarelor 3 criterii:

- ♦ gravitatea patologiei;
- ♦ existența unor metode alternative pentru diagnostic, profilaxie sau terapie;
- ♦ raritatea bolii (nu afectează mai mult de 5 din 10000 de persoane din UE) iar tratamentul necesită investiții destul de mari.

Substanța activă din ONIVYDE 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.

Siguranța și eficacitatea ONIVYDE au fost investigate într-un studiu clinic controlat, multinațional, randomizat, deschis (NAPOLI-1), în care au fost testate două regimuri de tratament la pacienții cu adenocarcinom

pancreatic metastatic cu progresie documentată a bolii după tratament cu gemcitabină sau tratament combinat cu gemcitabină.

Studiul a fost proiectat pentru a evalua eficacitatea clinică și siguranța monoterapiei cu ONIVYDE sau a tratamentului combinat ONIVYDE+5-FU/LV în comparație cu un braț de control activ în tratament cu 5-FU/LV. Pacienții randomizați în grupul ONIVYDE+5-FU/LV au utilizat ONIVYDE în doză de 70 mg/m² administrat în perfuzie intravenoasă cu o durată de 90 de minute, urmat de LV 400 mg/m² intravenos cu o durată de 30 minute, urmat de 5-FU 2400 mg/m² administrat intravenos cu o durată de 46 de ore, regim administrat la fiecare 2 săptămâni. La pacienții homozigoți pentru alela UGT1A1*28 s-a administrat o doză inițială redusă de ONIVYDE.

Pacienții randomizați la 5-FU/LV au utilizat leucovorin 200 mg/m² administrat intravenos cu o durată de 30 de minute, urmat de 5-FU 2000 mg/m² administrat intravenos cu o durată de 24 de ore, regim administrat în zilele 1, 8, 15 și 22 dintr-un ciclu de 6 săptămâni.

La pacienții randomizați în grupul de tratament cu ONIVYDE în monoterapie, s-a administrat 100 mg/m² în perfuzie intravenoasă cu o durată de 90 de minute la fiecare 3 săptămâni.

Criteriile de eligibilitate cheie pentru pacienții cu adenocarcinom metastatic al pancreasului din studiul clinic NAPOLI-1 au fost Indicele de performanță Karnofsky (KPS) ≥ 70 , 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. Au fost randomizați în total 417 pacienți în cele trei brațe de tratament: brațul ONIVYDE+5-FU/LV (N=117), brațul cu ONIVYDE monoterapie (N=151) și brațul cu 5-FU/LV (N=149).

Datele demografice ale pacienților și caracteristicile bolii la intrarea în studiu au fost bine echilibrate între brațele studiului. În cadrul populației cu intenție de tratament (randomizată), vârsta medie a fost de 63 de ani (interval cuprins între 31-87 ani), 57% au fost bărbați și 61% au fost caucazieni și 33% asiatici. Valoarea medie de referință a albuminei a fost de 3,6 g/dl, și KPS de referință a fost de 90-100 la 55% dintre pacienți.

Caracteristicile afecțiunii au fost următoarele: 68% dintre pacienți aveau metastaze hepatice și 31% metastaze pulmonare; 12% dintre pacienți nu au urmat alte cure anterioare pentru tratamentul metastazelor, 56% dintre pacienți au urmat 1 linie anterioară de tratament al metastazelor iar 32% dintre pacienți au urmat 2 sau mai multe linii anterioare de tratament al metastazelor.

Pacienții au utilizat tratament până la progresia bolii sau până la o toxicitate inacceptabilă. Obiectivul primar a fost Supraviețuirea globală (SG).

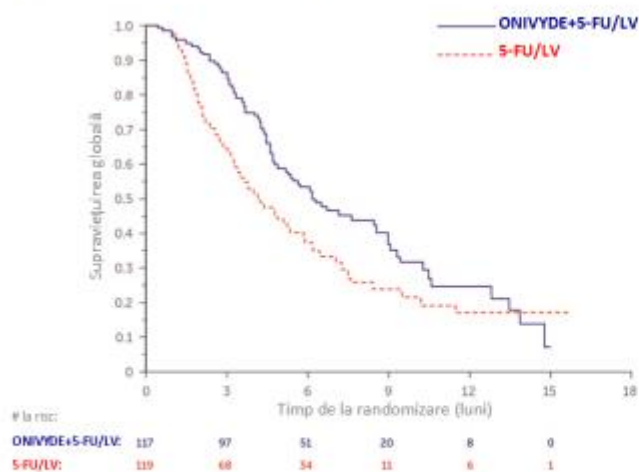
Obiectivele suplimentare au inclus Supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) și Rata de răspuns obiectiv (RRO). Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 1. Supraviețuirea globală este ilustrată în figura 1.

	ONIVYDE+5-FU/LV (N= 117)	5-FU/LV (N= 119)
Supraviețuirea globală ¹		
Număr de decese, n (%)	75 (64)	80 (67)
SG mediană (luni)	6,1	4,2
(ÎÎ 95%)	(4,8, 8,9)	(3,3, 5,3)
Raportul hazardelor (ÎÎ 95%) ³	0,67 (0,49-0,92)	
valoare p- ⁴	0,0122	
Supraviețuire-fără progresia bolii ^{1,2}		
Deces sau progresie, n (%)	83 (71)	92 (77)
SFP mediană (luni)	3,1	1,5
(ÎÎ 95%)	(2,7, 4,2)	(1,4, 1,8)
Raportul hazardelor (ÎÎ 95%) ³	0,56 (0,41-0,75)	
valoare p- ⁴	0,0001	
Rata de răspuns obiectiv ²		
N	19	1
RRO (%)	16,2	0,8
ÎÎ 95% din Rată ⁵	9,6, 22,9	0,0, 2,5
Diferența ratelor (ÎÎ 95%) ⁵	15,4 (8,5, 22,3)	
valoare p- ⁶	< 0,0001	

1-Valoarea mediană este estimarea Kaplan-Meier a timpului median de supraviețuire ,2 -Conform instrucțiunilor RECIST,3- Analiza modelului Cox, 4 -Testul log-rank nestratificat ,5 -Pe baza unei aproximări normale ,6- Testul exact Fisher

Abrevieri: 5-FU/LV=5-fluorouracil/leucovorin; ÎÎ= interval de încredere

Figura 1 Supraviețuirea globală



La numărul limitat de pacienți expuși în prealabil la irinotecan non-lipozomal, nu a fost demonstrat niciun beneficiu al ONIVYDE.

4. RECOMANDĂRILE GHIDURILOR INTERNAȚIONALE PRIVIND TRATAMENTUL ÎN CANCER METASTAZAT DE PANCREAS

Ghidul ESMO

Ghidul ESMO recomandă ca opțiunile terapeutice să se bazeze pe rezultatele chimioterapiei în stadiile mai puțin avansate de boală și pe o evaluare adecvată a profilului de toxicitate al fiecărui regim pentru fiecare pacient. Alegerea terapiilor de linia a 2-a este similară, depinzând de strategiile terapeutice anterioare și de toleranța pacientului.

Cele mai recente recomandări de consens ale ESMO (publicat în 20 iunie 2017) pentru tratamentul bolii avansate / metastatice de pancreas în tratamentul de linia a doua- combinarea irinotecanului nanoliposomal cu 5-fluorouracil (5-FU) și acidul folinic (LV-Leucovirin) au arătat o îmbunătățire a OS (6,1 versus 4,2 luni), PFS și ORR.

A doua linie de terapie a cancerului pancreatic trebuie să fie luată în considerare în ceea ce privește beneficiile de risc pentru pacient. Pentru pacienții aflați în tratament, irinotecanul nanoliposomal combinat cu 5-FU și LV poate constitui o opțiune terapeutică activă și tolerabilă de a doua linie .

Tabelul 2. Gradul ESMO al Scalei Beneficii Clinice [(ESMO-MCBS)- Magnitudinea tabelului pentru beneficiile clinice pentru noi terapii / indicații în cancerul pancreasului versiunea 1.1 scor 2

Terapie	Status	Trial	Control	OS câștig	HR (95% CI)	QoL/toxicity	MCBS score**
Nanoliposomal irinotecan și 5-FU/LV	Pacienți cu cancer metastazat pancreatic anterior	Nanoliposomal irinotecan cu 5-fluorouracil și acid folinic în cancerul	5-fluorouracil and folinic acid	OS gain: 1.9 months	OS HR: 0.67 (0.49-0.92)	QoL similar și mai frecvente reacții adverse grad	2
	tratat cu gemcitabină	metastazat de pancreas după tratament anterior cu gemcitabină-(NAPOLI-1) Phase III NCT01494506	Median OS: 4.2 months			3-4	

Ghidul NCCN

Ghidul NCCN din SUA recomandă că aceste terapii pot fi utilizate ca prima linie în combinație cu chimioterapia, sau ca monoterapie la pacienții intoleranți sau care nu răspund la chimioterapie.

Tabelul 3. Principii chimioterapie

PRINCIPLES OF CHEMOTHERAPY			
Second-line Therapy for Locally Advanced/Metastatic Disease and Therapy for Recurrent Disease			
	Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
Good Performance Status	• None	(If prior gemcitabine-based therapy) • 5-FU + leucovorin + liposomal irinotecan^{6,17} (category 1 for metastatic disease) • 5-FU + leucovorin + irinotecan (FOLFIRI)¹⁸⁻²⁰ • FOLFIRINOX/modified FOLFIRINOX⁶ • Oxaliplatin/5-FU/leucovorin (OFF) • FOLFOX • Capecitabine/oxaliplatin • Capecitabine • CI 5-FU (If prior fluoropyrimidine-based therapy) • Gemcitabine • Gemcitabine + albumin-bound paclitaxel⁶ • Gemcitabine + cisplatin (only for known <i>BRCA1/2</i> or <i>PALB2</i> mutations) • Gemcitabine + erlotinib • 5-FU + leucovorin + liposomal irinotecan⁶ (if no prior irinotecan)	• Pembrolizumab (only for MSI-H or dMMR tumors) • Chemoradiation,⁶ if not previously given, only an option for: ▶ Locally advanced disease if primary site is the sole site of progression ▶ Select patients with recurrent disease in combination with systemic therapy
Poor Performance Status	• None	• Gemcitabine ▶ 1000 mg/m² over 30 minutes, weekly for 3 weeks every 28 days (category 1) ▶ Fixed-dose-rate gemcitabine (10 mg/m²/min) may substitute for standard infusion of gemcitabine over 30 minutes (category 2B) • Capecitabine (category 2B) • CI 5-FU (category 2B)	• None



5. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Medicamentul irinotecan liposomal este rambursat în 5 de state membre ale Uniunii Europene: Austria, Germania, Luxemburg, Olanda și Spania.

6. PUNCTAJ

Criterii de evaluare	Nr. puncte
Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10 000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nici o metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu terapeutic semnificativ celor care suferă de această acțiune.	55
Statutul de compensare al medicamentului cu DCI irinotecan liposomal în statele membre ale UE – 5 state	10
Total Punctaj	65

7. CONCLUZII

Conform O.M.S. 387/2015 care modifică și completează O.M.S. 861/2014 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, medicamentul cu DCI **irinotecan liposomal** întrunește, pentru indicația „*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*” punctajul de **admitere 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.

8. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI **irinotecan liposomal** având indicația „*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*”.

Raport finalizat la data de: 25.11.2019

Director Direcție Evaluare Tehnologii Medicale
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu