



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: AFLIBERCEPT

INDICAȚIA: CANCER COLORECTAL METASTATIC

Data de depunere dosar	04.08.2014
Numar dosar	2932

PUNCTAJ: 70



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: AFLIBERCEPTUM

1.2. DC: ZALTRAP 0.25 mg/ml

1.3 Cod ATC: L01XX44

1.4. Data eliberării APP: 02.2013

1.5. Detinatorul de APP : SANOFI-AVENTIS GROUPE-FRANȚA

1.6. Tip DCI: nou

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

Forma farmaceutică	Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril)
Concentrația	Un flacon a 1 ml de concentrate pentru soluție perfuzabilă conține aflibercept 25 mg
	Un flacon a 4 ml de concentrate pentru soluție perfuzabilă conține aflibercept 100 mg
	Un flacon a 8 ml de concentrate pentru soluție perfuzabilă conține aflibercept 200 mg
Calea de administrare	Perfuzie intravenoasă
Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flacon x 5ml x 4 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă x 100 mg aflibercept
	Cutie cu 1 flacon x 10ml x 8ml concentrat pentru soluție perfuzabilă x 200 mg aflibercept





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

1.8. Preț (RON)

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	Cutie cu 1 flacon x 5ml x 4 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă x 100 mg aflibercept – 1867,85 RON
	Cutie cu 1 flacon x 10ml x 8ml concentrat pentru soluție perfuzabilă x 200 mg aflibercept – 3664,84 RON
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	Cutie cu 1 flacon x 5ml x 4 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă x 100 mg aflibercept – 1867,85 RON
	Cutie cu 1 flacon x 10ml x 8ml concentrat pentru soluție perfuzabilă x 200 mg aflibercept – 3664,84 RON

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP

Indicație terapeutică	Doza zilnică minimă	Doza zilnică maximă	Doza zilnică medie (DDD)	Durata medie a tratamentului conform RCP
Aflibercept în asociere cu chimioterapia cu irinotecan/5-fluorouracil/acid folinic (FOLFIRI) este indicat la adulții cu cancer colorectal metastatic (CCRM), care este rezistent sau a progresat după o schemă de tratament pe bază de oxaliplatină	4mg/kg, administrat sub formă de perfuzie intravenoasă cu o durată de 1 oră, urmată de schema de tratament FOLFIRI.	4mg/kg, administrat sub formă de perfuzie intravenoasă cu o durată de 1 oră, urmată de schema de tratament FOLFIRI.	4mg/kg, administrat sub formă de perfuzie intravenoasă cu o durată de 1 oră, urmată de schema de tratament FOLFIRI.	Ciclul de tratament se repetă la intervale de 2 săptămâni. Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau până la apariția unei toxicități inacceptabile





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1.HAS (raport datat din iulie.2013)

SMR important – Beneficiu terapeutic major

2.2. NICE (raport datat din martie 2014)

Institutului Național de Sănătate și Excelență în Îngrijire din Marea Britanie nu recomandă medicamentul Afliberceptum, în asociere cu chimioterapia cu irinotecan/5-fluorouracil/acid folinic (FOLFIRI) este indicat la adulții cu cancer colorectal metastatic (CCRM), care este rezistent sau a progresat după o schemă de tratament pe bază de oxaliplatină.

2.3. GB-A (raport datat 15.08.2013)

Comitetului Federal Comun din Germania recomandă medicamentul Afliberceptum, în asociere cu chimioterapia cu irinotecan/5-fluorouracil/acid folinic (FOLFIRI) este indicat la adulții cu cancer colorectal metastatic (CCRM), care este rezistent sau a progresat după o schemă de tratament pe bază de oxaliplatină.

3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN TARILE UNIUNII EUROPENE

Medicamentul afliberceptum este compensat în 14 de țări membre ale UE.

4. DATE PRIVIND COSTURILE MEDICAMENTULUI

Pentru analiza costurilor pentru cancerul colorectal metastatic, comparatorul ales de către solicitant este bevacizumab.

Bevacizumab există pe 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, 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”, P3 ”Programul național de oncologie”

Conform ghidului ESMO publicat în septembrie 2014 afliberceptum este situat în linia II –a terapeutică în asociere cu regimul 5 fluorouracil+leucovorin+irinotecan (FOLFIRI). Combinând cu indicația din RCP în



MINISTERUL SĂNĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

care "aflibercept în asociere cu chimioterapia cu irinotecan/5-fluorouracil/acid folinic (FOLFIRI) este indicat la adulții cu cancer colorectal metastatic (CCRM), care este rezistent sau a progresat după o schemă de tratament pe bază de oxaliplatină", putem avea următoarele situații

- a. Prima linie terapeutică este formată din asocierea FOLFOX fără bevacizumab iar în urma progresiei bolii, medicul ia decizia de a trece pe linia-II-a terapeutică și afliberceptum își găsește locul în strategia terapeutică în asociere cu FOLFIRI, respectându-se indicația din RCP. Alternativa în acest caz ar fi bevacizumab+FOLFIRI.
- b. Prima linie terapeutică este formată din asocierea bevacizumab+ FOLFOX iar în urma progresiei bolii medicul ia decizia de a trece pe linia-II-a terapeutică și afliberceptum își găsește locul în strategia terapeutică în asociere cu FOLFIRI, respectându-se indicația din RCP
- c. Prima linie terapeutică este formată din asocierea FOLFIRI fără bevacizumab iar în urma progresiei bolii, medicul ia decizia de a trece pe linia-II-a terapeutică și afliberceptum nu-și mai găsește locul în strategia terapeutică în asociere cu FOLFOX, nerespectându-se indicația din RCP. Singura alternativă în acest caz ar fi doar bevacizumab+FOLFOX.
- d. Prima linie terapeutică este formată din asocierea bevacizumab+FOLFIRI iar în urma progresiei bolii, medicul ia decizia de a trece pe linia-II-a terapeutică și afliberceptum nu-și mai găsește locul în strategia terapeutică în asociere cu FOLFOX, nerespectându-se indicația din RCP. Singura alternativă în acest caz ar fi doar bevacizumab+FOLFOX.

Conform argumentelor de mai sus considerăm ca singura opțiune terapeutică pentru cancerul colorectal metastazat este bevacizumab doar în cazul în care pacienții au fost tratați ca prima linie terapeutică cu o schemă de tratament pe bază de oxaliplatină, excepând pacienții la care în urma testelor genetice s-au dovedit purtători ai genei RAS, tipul sălbatic.

Solicitantul respectă prevederile OMS 861/2014 privind alegerea comparatorului doar în cazul în care pacienții au fost tratați ca prima linie terapeutică cu o schemă de tratament pe bază de oxaliplatină.

Din RCP doza de afliberceptum este de 4 mg/kg administrat sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră, urmată de schema de tratament FOLFIRI. Această este considerat un ciclu de tratament. Ciclul de tratament se repetă la interval de 2 săptămâni până la progresia bolii sau până la apariția unei toxicități inacceptabile. Asta înseamnă că putem avea un număr de 26 de administrări/an

Pentru un pacient cu o greutate medie de 70 kg, doza administrată este de 280 mg



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

Conform CANAMED ediția 1 octombrie 2014, afliberceptum se comercializează sub mai multe fome farmaceutice:

- Cutie cu 1 flacon x 5ml x 4 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă x 100 mg aflibercept la prețul de **1867,85 RON**
- Cutie cu 1 flacon x 10ml x 8ml concentrat pentru soluție perfuzabilă x 200 mg aflibercept la prețul de **3664,84 RON**

Un adult de 70kg are nevoie de 1 flacon de 200 mg si 1 flacon de 100 mg, deci costul pentru un ciclu de tratament este de $3664,84 + 1867,85 = 5532,69$ RON.

Prețul/an cu aflibercept este $5532,69 \times 26 = 143.849,94$ RON

Bevacizumab

Conform RCP, in cancerul colorectal bevacizumab se administreaza in doze de 5 mg/kg la fiecare 2 săptămâni până la progresia bolii sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

Conform CANAMED ediția 1 octombrie 2014, bevacizumabum se comercializează sub mai multe fome farmaceutice:

- Cutie cu 1 flacon x 4ml concentrat pentru soluție perfuzabilă x 25 mg/ml bevacizumab la prețul de **1490,62 RON**
- Cutie cu 1 flacon x 16ml concentrat pentru soluție perfuzabilă x 25 mg/ml bevacizumab la prețul de **5769,58 RON**

Pentru un adult de 70 kg putem avea următoarele calcule:

a. Administrarea dozei de 5mg/kg

Doza de bevacizumab este de 350 mg, deci un flacon de 400 mg bevacizumab la fiecare două săptămâni. Costul/ciclu de tratament este de 5769,58 RON, ceea ce face ca prețul anual să fie de $5769,58 \times 26 = 150.009,08$ RON.

In acest caz pretul afliberceptului este cu 4,15% mai mic decât bevacizumab





MINISTERUL SĂNĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Din comparația celor două prețuri se constată că prețul afliberceptului este mai mic cu 4.15% decât cel al bevacizumabului și conform OMS 861/2014 impactul bugetar este neutru (+/- 5% față de comparator).

5. PUNCTAJ

Criteria de evaluare	Punctaj	Total
1. Evaluări HTA internaționale		
1.1.HAS - BT 1 - major/important	15	30
1.2.1 NICE – aviz negativ	0	
1.3 IQWIG/GB-A – aviz pozitiv fără restricție față de RCP	15	
2. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 14 țări	25	25
3. Costurile terapiei – impact bugetar neutru	15	15
TOTAL PUNCTAJ	70 PUNCTE	



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

6. CONCLUZII

Conform OMS 861/2014, DCI Aflibercep în asociere cu chimioterapia cu irinotecan/5-fluorouracil/acid folinic (FOLFIRI) este indicat la adulții cu cancer colorectal metastatic (CCRm), care este rezistent sau a progresat după o schemă de tratament pe bază de oxaliplatină întrunește punctajul de admitere condiționată în Lista care cuprinde DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc.

Șef DETM

Dr. Vlad Negulescu
