



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 depunerii dosarului	04.08.2014
Număr dosar	2932

PUNCTAJ: 85/100

---

---



## 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 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

1.8. Preț (RON) – Canamed ediția octombrie 2014

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. Preț (RON) – Canamed ediția septembrie/decembrie 2015

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	Cutie cu 1 flacon x 5ml x 4 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă x 100 mg aflibercept – 1583,03 RON
	Cutie cu 1 flacon x 10ml x 8ml concentrat pentru soluție perfuzabilă x 200 mg aflibercept – 3095,24 RON
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	Cutie cu 1 flacon x 5ml x 4 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă x 100 mg aflibercept – 1583,03 RON
	Cutie cu 1 flacon x 10ml x 8ml concentrat pentru soluție perfuzabilă x 200 mg aflibercept – 3095,24 RON





## 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

#### 1.10. 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 folic (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

## 2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

### 2.1. HAS

Autoritatea competentă din Franța a considerat că medicamentul cu DCI Afliberceptum prezintă un **beneficiu terapeutic important** administrat în asociere cu chimioterapia irinotecan/5-fluorouracil/acid folic (FOLFIRI) pentru pacienții adulți diagnosticați cu neoplasm colorectal metastatic (CCRM) rezistent sau care a progresat după o schemă de tratament pe bază de oxaliplatină.

### 2.2. NICE (TA 307/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 folic (FOLFIRI) la adulții cu cancer colorectal metastatic (CCRM) care este rezistent sau a progresat după o schemă de tratament pe bază de oxaliplatină (motivează prin datele limitate puse la dispoziție de producător).

### 2.3. SMC (878/13 publicat în martie 2014)

Consortiul Scoțian al Medicamentului recomandă **utilizarea fără restricții** a DCI Afliberceptum în asociere cu chimioterapia FOLFIRI în tratamentul neoplasmului colorectal metastatic rezistent sau care a progresat după oxaliplatină.



## 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

#### 2.4. IQWIG/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 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

- 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.
- 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
- 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



## 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

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 durata de 1 ora, urmată de schema de tratament FOLFIRI. Aceasta este considerată 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

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

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

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

Prețul/an cu afliberceptum este 5532,69 x 26 = 143.849,94 RON

Bevacizumab

Conform RCP, în cancerul colorectal bevacizumab se administrează în 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, bevacizumab se comercializează sub mai multe forme 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



## 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

Pentru un adult de 70 kg putem avea următoarele calcule:

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.

În acest caz prețul afliberceptului este cu 4,15% mai mic decât bevacizumab

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).

#### Canamed ediția septembrie/decembrie 2015

Costul anual al terapiei cu afliberceptum este 4678,27 (3095,24 RON/flac 200 mg + 1583,03 RON/flac 100 mg) x 26 administrări = 121 635,02 RON/an.

Bevacizumabum se comercializează sub următoarele două forme:

- Cutie cu 1 flacon x 4ml concentrat pentru soluție perfuzabilă care conține 100 mg bevacizumab la prețul de 1270,82 RON
- Cutie cu 1 flacon x 16ml concentrat pentru soluție perfuzabilă x 400 mg bevacizumab la prețul de 4804,67 RON

Se administrează în doze de 5 mg/kg la fiecare 2 săptămâni până la progresia bolii sau până la apariția unei toxicități inacceptabile. Costul unui ciclu de tratament (2 săptămâni) este 4804,67 RON (un flacon de 400 mg bevacizumab corespunzător dozei de 350 mg necesare) sau 5083,28 RON (4 flacoane de 100 mg).

Costul anual al terapiei cu bevacizumab este:

- flacoane de 400 mg: 124 921,42 RON (4804,67 x 26)
- flacoane de 100 mg: 132 165,28 RON (5083,28 x 26)

Din compararea costurilor celor două terapii se constată că tratamentul cu DCI Afliberceptum are un preț mai mic cu 2,63% față de tratamentul cu bevacizumabum (flacoane a 400 mg bevacizumab), respectiv cu 7,96% mai mic comparativ cu bevacizumabum (flacoane a 100 mg bevacizumab); impactul bugetar este neutru, în primul caz și negativ în al doilea.





## 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

## 5. PUNCTAJ

### Canamed ediția 1 octombrie 2014

Criterii de evaluare	Punctaj	Total
<b>1. Evaluări HTA internaționale</b>		
<b>1.1.HAS - BT 1 - major/important</b>	15	<b>45</b>
<b>1.2.1 NICE – aviz negativ SMC-recomandă fără restricții</b>	15	
<b>1.3 IQWIG/GB-A – aviz pozitiv fără restricție față de RCP</b>	15	
<b>2. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 14 țări</b>	25	<b>25</b>
<b>3. Costurile terapiei – impact bugetar neutru față de comparator (+/- 5% din bugetul anului în care se face evaluarea)</b>	15	<b>15</b>
<b>TOTAL PUNCTAJ</b>		<b>85 PUNCTE</b>

### Canamed ediția septembrie/decembrie 2015-flacoane cu 400 mg bevacizumab (comparator)

Criterii de evaluare	Punctaj	Total
<b>1. Evaluări HTA internaționale</b>		
<b>1.1.HAS - BT 1 - major/important</b>	15	<b>45</b>
<b>1.2.1 NICE – aviz negativ SMC-recomandă fără restricții</b>	15	
<b>1.3 IQWIG/GB-A – aviz pozitiv fără restricție față de RCP</b>	15	
<b>2. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 14 țări</b>	25	<b>25</b>
<b>3. Costurile terapiei – impact bugetar neutru față de comparator (+/- 5% din bugetul anului în care se face evaluarea)</b>	15	<b>15</b>
<b>TOTAL PUNCTAJ</b>		<b>85 PUNCTE</b>

### Canamed ediția septembrie/decembrie 2015-flacoane cu 100 mg bevacizumab (comparator)

Criterii de evaluare	Punctaj	Total
<b>1. Evaluări HTA internaționale</b>		
<b>1.1.HAS - BT 1 - major/important</b>	15	<b>45</b>
<b>1.2.1 NICE – aviz negativ SMC-recomandă fără restricții</b>	15	
<b>1.3 IQWIG/GB-A – aviz pozitiv fără restricție față de RCP</b>	15	
<b>2. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 14 țări</b>	25	<b>25</b>
<b>3. Costurile terapiei – generează mai mult de 5% economii față de comparator la bugetul anului în care se face evaluare</b>	30	<b>30</b>
<b>TOTAL PUNCTAJ</b>		<b>100 PUNCTE</b>



## 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

---

#### 7. CONCLUZII

Conform OMS 861/2014, DCI 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 **întrunește punctajul de admitere necondiționată** 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.

#### 8. PRECIZĂRI DETM

Comisia de contestații întrunită în data de 20.11.2015 a decis prin vot deschis să ia în considerare raportul pozitiv emis de SMC (în locul recomandării negative a NICE) și să acorde în consecință numărul maxim de puncte.

#### 9. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocoalelor terapeutice pentru medicamentul cu DCI Afliberceptum pentru indicația *cancer colorectal metastatic (CCRm), care este rezistent sau a progresat după o schemă de tratament pe bază de oxaliplatină, în asociere cu chimioterapia cu irinotecan/5-fluorouracil/acid folinic (FOLFIRI).*

Șef DETM

Dr. Vlad Negulescu

---

---