



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**

**APREPITANTUM**

**INDICAȚIA: ANTIEMETIC LA PACIENTI SUPUSI CHIMIOTERAPIEI**

|                        |            |
|------------------------|------------|
| Data de depunere dosar | 06.08.2014 |
| Numar dosar            | 2973       |

**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: APREPITANTUM

1.2. DC: EMEND 125mg + 80mg

1.3 Cod ATC: A04AD12

1.4. Data eliberării APP: 11 noiembrie 2003

1.5. Detinătorul de APP: Merck Sharp & Dohme Ltd, Marea Britanie

1.6. Tip DCI: nou

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

|                       |  |
|-----------------------|--|
| Forma farmaceutică    | capsule  |
| Concentrația          | 125mg + 80mg   |
| Calea de administrare | orală  |
| Mărimea ambalajului   | cutie x 1 blister x 1 capsula a 125 mg + 2 capsule a 80 mg |

1.8. Pret (RON)

|   |            |
|---|------------|
| Prețul cu amănuntul pe ambalaj              | 307.77 RON |
| Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică | 102.59 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

#### 1.9. 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  |
|---|---------------------|---------------------|--------------------------|---|
| <p>Prevenirea senzației de greață și a vărsăturilor acute și tardive asociate :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- chimioterapiei anticanceroase pe bază de cisplatină, cu potențial emetogen mare, la adulți.</li><li>- chimioterapiei anticanceroase cu potențial emetogen moderat, la adulți.</li></ul> | 80 mg               | 125mg               | -                        | <p>Emend se administrează timp de 3 zile, în cadrul unei scheme terapeutice care cuprinde un corticosteroid și un antagonist al receptorilor 5-HT<sub>3</sub>.</p> <p>Doza recomandată este de 125 mg administrată oral o dată pe zi, cu o oră înainte de începerea chimioterapiei.</p> |



## 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

|  |  |  |  |   |
|--|--|--|--|---|
|  |  |  |  | piei în ziua<br>1 și de 80<br>mg oral, o<br>dată pe zi,<br>în zilele 2 și<br>3. |
|--|--|--|--|---|

## 2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

### 2.1. HAS (raport de evaluare 27.05.2009)

SMR important pentru ambele indicații

#### 2.2.1 NICE

Nu a fost efectuat un raport de evaluare pentru medicamentul aprepitantum.

#### 2.2.2. SMC

Consortiul Scoțian al Medicamentului recomandă administrarea medicamentului Aprepitantum în prima indicație menționată în RCP (raport nr. 132/04).

Consortiul Scoțian al Medicamentului nu recomandă administrarea medicamentului în a doua indicație menționată în RCP (raport nr. 242/06).

### 2.3. IQWIG/GB-A.

Nu a fost efectuat un raport de evaluare al medicamentului Emend de către autoritățile de reglementare din Germania.

## 3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN TARILE UNIUNII EUROPENE

Medicamentul este rambursat în 24 țări ale Uniunii Europene.

## 4. DATE PRIVIND COSTURILE MEDICAMENTULUI

Pentru analiza costurilor solicitantul a ales drept comparator medicamentul Palonosetronum. Palonosetronum este menționat în lista care cuprinde denumirile comune internaționale





## 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

corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețul de referință , secțiunea C1.

Solicitantul respectă prevederile OMS 861/2014 privind alegerea comparatorului.

#### **Calculul comparativ al costurilor terapiilor**

Pentru realizarea analizei comparative a costurilor terapiilor, au fost selectate din Canamed (ediția octombrie 2014) medicamentele corespunzătoare DCI-urilor Aprepitantum și Palonosetronum.

Palonosetronum se comercializează sub forma de cutie x 1 flacon din sticla tip I cu dop din cauciuc clorobutlic siliconat și capsă din aluminiu x 5ml soluție injectabilă, având prețul maximal cu TVA de 381.18 RON.

Conform RCP-ului pentru ALOXI, se administrează 250 micrograme de palonosetronum în bolus unic intravenos cu aproximativ 30 de minute înainte de începerea chimioterapiei.

Pretul tratamentului cu Palonosetronum pentru un ciclu de tratament cu chimioterapice este de 381.18 RON.

Pretul tratamentului cu Aprepitantum pentru un ciclu de tratament cu chimioterapice este de 307.77 lei la care se mai adaugă costurile suplimentare conform schemei terapeutice prezentată în tabelul de mai jos

Conform RCP Emend 125 mg/80 mg , schema terapeutică este următoarea:

|   | Ziua 1   | Ziua 2     | Ziua 3     | Ziua 4    |
|---|--|------------|------------|-----------|
| EMEND   | 125 mg oral  | 80 mg oral | 80 mg oral | Fără      |
| Dexametazonă                                  | 12 mg oral   | 8 mg oral  | 8 mg oral  | 8 mg oral |
| Antagoniști ai receptorilor 5-HT <sub>3</sub> | Doza standard de antagoniști de receptorilor 5-HT <sub>3</sub> . A se vedea informațiile despre medicament pentru antagonistul receptorilor 5-HT <sub>3</sub> selectat pentru informații | Fără       | Fără       | fără      |



## 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

---

|  |                               |  |  |  |
|--|-------------------------------|--|--|--|
|  | corespunzătoare prind dozarea |  |  |  |
|--|-------------------------------|--|--|--|

Așa cum se vede in tabelul de mai sus la costul terapiei cu DCI Aprepitantum se mai adaugă costurile cu dexametazonă și costul cu un antagonist al receptorilor 5-HT<sub>3</sub>.

La data evaluării în România erau înregistrați un Catalogul Național al Medicamentelor, ediția septembrie 2014 un număr de 3 antagoniști al receptorilor 5-HT<sub>3</sub>: Ondansetronum, Granisetronum și Palonosetronum. Astfel:

#### **1. Palonosetronum**

- Se comercializează sub formă de cutie x blister x 1 capsula moale de 500 mcg la un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 403.43 RON și sub formă de cutie x 1 flacon x 5 ml soluție injectabilă cu o concentrație de 250 mcg/5ml la prețul cu amănuntul maximal cu TVA de 381.18 RON
- Diferența dintre cele două forme farmaceutice este ca forma injectabilă se utilizează ca și apretitantum la prevenirea simptomelor acute de greață și vărsături asociate chimioterapiei anticanceroase înalt dar și moderat emetogene, în timp ce forma orală are ca indicație doar prevenirea simptomelor acute de greață și vărsături asociate chimioterapiei anticanceroase moderat emetogene. De aceea în calcularea costurilor vom lua în considerare doar forma injectabilă
- Pentru potențarea efectului antiemetogen se poate dar nu este obligatoriu precum schema terapeutică a Aprepitantumului, asocierea unui corticosteroid
- Doze:
  - o Sol. Inj. – 250 mcg în bolus iv în 30 de secunde cu 30 minute înainte de ciclul chimioterapeutic
- Costul terapiei cu palonosetronum - 381.18 RON

#### **2. Ondansetronum**

- Se comercializează sub două forme:
- 
-



## 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

- *comprimate filmate*
  - Osetron 4 mg – producător Dr. Reddy's - cutie x 10 comprimate filmate de 4 mg la un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 19.04 RON – 1,94 RON/UT
  - Osetron 8 mg - producător Dr. Reddy's - cutie x 10 comprimate filmate de 8 mg la un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 33,31 RON – 3.33 RON/UT
- *Soluție injectabilă/perfuzabilă*
  - Emeset 4mg/2ml – producător Cipla UK Limited – cutie x 5 fiole x 2 ml sol. Inj/perf cu o concentrație de 2mg/1ml – 2 ml la un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 23.79 RON – 4,76 RON/UT
  - Emeset 8mg/2ml - producător Cipla UK Limited – cutie x 5 fiole x 4 ml sol. Inj/perf cu o concentrație de 2mg/1ml – 4 ml la un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 43.73 RON – 8,75 RON/UT
  - Osetron 4mg soluție injectabilă - producător Dr. Reddy's - cutie x blister x 5 fiole x 2ml soluție injectabilă cu o concentrație de 2mg/1ml – 2 ml la un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 23.79 RON – 4,76 RON/UT
  - Osetron 8mg soluție injectabilă - producător Dr. Reddy's - cutie x 5 fiole x 4ml soluție injectabilă cu o concentrație de 2mg/1ml – 4 ml la un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 43.73 RON – 8,75 RON/UT
- Regimuri terapeutice – conform RCP
  - Doză unică 8 mg iv lent – o fiolă x 4 ml – 8.75 RON
  - 8 mg iv lent urmat de două doze de 8 mg la interval de 4 ore – 3 fiole de 8 mg – 3 x 8.75 RON = 26,24 RON
  - 8 mg iv lent urmat de pev continuă 1 mg/h, timp de 24 de ore – 4 fiole de 8 mg – 4 x 8,75 = 35 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

- Doză unică de 16 mg – 2 fiole de 8 mg – 2 x 8.75 = 17,5 RON
- Deci costul terapiei antiemetice cu ondansetronum variază între 8.75 RON – 35 RON

### 3. *Granisetronum*

- Se comercializează sub două forme:
  - *Comprimate filmate*
    - Concentrația de 1mg
      - Granegis 1mg – cutie x blister x 10 cpr. film la un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 148,63 RON – 14,86 RON/UT
      - Granisetron Actavis 1mg - cutie x blister x 10 cpr. film la un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 148,63 RON – 14,86 RON/UT
      - Granired 1mg - cutie x blister x 10 cpr. film la un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 178,35 RON – 17,84 RON/UT
      - Setrogen 1mg - - cutie x blister x 10 cpr. film la un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 171,89 RON – 17,19 RON/UT
    - Concentrația de 2 mg
      - Granisetron Actavis 2mg - cutie x blister x 10 cpr. film la un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 236,15 RON – 23,62 RON/UT
      - Granired 2mg - cutie x blister x 10 cpr. film la un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 271,77 RON – 27,18 RON/UT
  - *Soluție injectabilă*
    - Concentrația de 1mg/1ml





## 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

- 
- Granisetron TEVA 1mg/1ml – cutie x 5 fiole x 1ml concentrat pentru soluție perfuzabilă la un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 71,52 RON – 14,3 RON/UT
    - Concentrația de 3 mg
      - Granisetron Kabi 1mg/1ml - cutie x 5 fiole x 3ml soluție injectabilă la un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 199,3 RON – 39,86 RON/UT
      - Granisetron TEVA 3mg/3ml – cutie x 5 fiole x 3ml concentrat pentru soluție perfuzabilă la un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 199,86 RON – 39,97 RON/UT
  - Doze:
    - Administrare orală – 1 comprimat filmat de 1 mg de două ori pe zi sau 1 comprimat filmat de 2 mg o dată pe zi, administrarea făcându-se în ziua tratamentului citostatic cu aproximativ o oră înainte ciclului chimioterapic
      - Doza maximă este de 9 mg
      - Eficacitatea este crescută dacă se administrează un corticosteroid (8-20 mg dexametazona anterior începerii tratamentului chimioterapic sau 250 mg metilprednison
    - Soluție injectabilă – 1-3 mg iv sau pev înainte de ciclului chimioterapic
      - Doza maximă este de 9 mg
      - Eficacitatea este crescută dacă se administrează un corticosteroid (8-20 mg dexametazona anterior începerii tratamentului chimioterapic sau 250 mg metilprednison
  - Calculul costurilor
    - Administrarea orală – 1 cpr film 2 mg – variază în funcție de producător între 23,62 RON – 27,18 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

- Dacă se merge până la doza maximă de 9 mg = 4 cpr film de 2 mg + 1 cpr film de 1 mg si costurile variaza între 109,34 RON – 126, 56 RON
- Soluție injectabilă – o fiolă de 3 mg/3 ml – variaza în funcție de producător între 39,86 RON – 39,97 RON
  - Dacă se merge până la doza maximă de 9 mg = 3 fiole de 3mg/3ml și costurile variaza între 119,58 RON – 119,91 RON

Revenind la schema terapeutică prezentată în tabel și dacă luăm în considerare că la fiecare antiemetic prezentat adăugăm pentru potențarea efectului, un corticosteroid, la costul total al tratamentului nu-l vom lua în calcul

Astfel:

#### 1. Asociere Aprepitantum + Ondansetronum

Costul terapiei variaza în funcție de producător între 307,77 + 8,75 și 307,77 + 35, adica între 316,52 RON – 342,77 RON

Făcând comparația cu Palonosonum (318,18 RON), costul terapiei antiemetice cu Aprepitantum este mai mic cu 16,9% - 10,08%

#### 2. Asociere Aprepitantum + Granisetronum

Costul terapiei variaza în funcție de producător între 307,77 + 23,62 și 307,77 + 126, 56 (dacă se merge până la doza maximă de 9 mg – forma orală sau injectabilă), adica între 331,39 RON – 434,33 RON

Făcând comparația cu Palonosonum (318,18 RON), costul terapiei antiemetice cu Aprepitantum este fie mai mic cu 13,05%, fie mai mare cu 13,94%

#### 3. Asocierea cu Palonosonum

Pentru că palonosonum este comparatorul validat nu are rost sa o calculăm costurile asocierii, dar este o opțiune de luat în considerare având în vedere că în schema terapeutică a aprepitantumului se face asociere cu un antagonist al receptorilor 5-HT<sub>3</sub>, nespecificând care.





**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 costurilor celor două tratamente cu aprepitantum și Palonosetronum se constată că prețul tratamentului cu Aprepitantum pentru un ciclu de tratament cu chimioterapice variază între minus 16.09% și plus 13,94%, iar conform OMS 861/2014 medicamentul Aprepitantum poate avea un impact bugetar negativ sau pozitiv la bugetul anului la care se face raportarea.

De aceea considerăm că adoptarea unei soluții de compromis, adică un impact bugetar neutru, este concluzia cea mai potrivită

#### 5. PUNCTAJ

| Criteria de evaluare   | Punctaj | Total     |
|--|---------|-----------|
| <b>1. Evaluări HTA internaționale</b>  |         |           |
| <b>1.1.HAS - BT 1</b>  | 15      | <b>30</b> |
| <b>1.2.1. NICE-</b> nu a fost evaluat<br><b>1.2.2. SMC –</b> aviz pozitiv fără restricții față de RCP, pentru prima indicație  | 15      |           |
| <b>1.3 IQWIG/GB-A –</b> nu există raport de evaluare   | 0       |           |
| <b>2. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE –</b> 23 țări   | 25      | <b>25</b> |
| <b>3. Costurile terapiei –</b> impact bugetar neutru (+/- 5% față de comparator, la bugetul anului la care se face raportarea) | 15      | <b>15</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

---

|               |           |
|---------------|-----------|
| TOTAL PUNCTAJ | 70 puncte |
|---------------|-----------|

#### 6. CONCLUZII

Conform OMS 861/2014, medicamentul Aprepitantum (EMEND 125mg+2 x 80 mg) administrat pentru *prevenția senzației de greață și a vărsăturilor acute și tardive asociate chimioterapiei anticanceroase pe bază de cisplatină, cu potențial emetogen mare, la adulți, întrunește 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.

#### 7. Recomandări

Se recomandă elaborarea protocoalelor terapeutice pentru toată clasa de antiemetice astfel încât schema terapeutică a medicamentului Aprepitantum pentru prevenirea senzației de greață și a vărsăturilor acute și tardive asociate chimioterapiei anticanceroase, cu potențial emetogen înalt să se facă doar în asociere cu ceilalți antagoniști ai receptorilor 5-HT<sub>3</sub>, exceptând palonosetronum, să înlocuiască palonosetronum în cazul în care acesta a fost inițiat dar nu-și dovedește eficacitatea sau să fie prima opțiune terapeutică în situația în care se impune administrarea palonosetronului.

Totodată pentru menținerea costurilor într-un impact bugetar neutru, recomandăm ca atunci când schema terapeutică aprepitantum + granisetronum nu-si dovedește eficacitatea terapeutică prin sistarea senzației de greață și/sau vărsăturilor și există tendința de a urca doza totală de granisetronum către cea maximă de 9 mg/24 h, să se faca schimbul terapeutic cu palonostronum.

Șef DETM

Dr. Vlad Negulescu

---

---