



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

ERIBULINUM

INDICAȚIA:

TRATAMENTUL PACIENȚILOR ADULȚI CU NEOPLASM MAMAR LOCAL IN STADIU AVANSAT SAU METASTATIC, LA CARE BOALA A PROGRESAT DUPĂ CEL PUȚIN UN REGIM CHIMIOTERAPIC PENTRU BOALĂ ÎN STADIU AVANSAT. TRATAMENTUL ANTERIOR TREBUIA SA INCLUDĂ O ATRACICLINĂ ȘI UN TAXAN, FIE IN CONTEXT ADJUVANT, FIE ÎN CONTEXT METASTATIC, CU EXCEPȚIA CAZULUI ÎN CARE PACIENȚII NU ÎNDEPLINEAU CRITERIILE PENTRU ADMINISTRAREA ACESTOR MEDICAMENTE

Data depunerii dosarului	24.05.2018
Număr dosar	3869

PUNCTAJ:65



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: ERIBULINUM

1.2. DC: HALAVEN 0,44 mg

1.3 Cod ATC: L01XX41

1.4. Data eliberării APP: 17.03.2011

1.5. Detinatorul de APP: Eisai Europe Limited, MAREA BRITANIE

1.6. Tip DCI: nou

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

Forma farmaceutică	Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Concentrația	0,44 mg/1 ml soluție
Calea de administrare	intravenoasă
Mărimea ambalajului	Cutie cu un flacon a 5 ml din sticlă ce conține 2 ml de soluție injectabilă, echivalent a 0,88 mg eribulinum

1.8. Pret (RON)

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	1615,85 Lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	1615,85 Lei

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Halaven [1]

Indicație terapeutică	Doza zilnică minimă	Doza zilnică maximă	Doza zilnică medie (DDD)	Durata medie a tratamentului conform RCP
HALAVEN este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm mamar local în stadiu avansat sau metastatic, la care boala a progresat după cel puțin un regim chimioterapic pentru boală în stadiu avansat. Tratamentul anterior trebuia să includă o antraciclină și un taxan, fie în context adjuvant, fie în context metastatic, cu excepția cazului în care pacienții nu îndeplineau criteriile pentru administrarea acestor medicamente.	1,23 mg/m ² , administrată intravenos, în zilele 1 și 8 ale fiecărui ciclu de 21 zile.		nu a putut fi stabilită, datorită utilizării individualizate în funcție de stadiul evolutiv al bolii și particularitățile fiecărui pacient	Până la progresia bolii sau apariția unor reacții adverse inacceptabile.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Afectarea funcției hepatice ca urmare a metastazelor

Doza de eribulinum recomandată la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară (clasa Child-Pugh A) este de 0,97 mg/m², administrată intravenos în decurs de 2 până la 5 minute, în ziua 1 și în ziua 8 a unui ciclu de 21 zile. Doza de eribulinum recomandată la pacienți cu insuficiență hepatică moderată (clasa Child-Pugh B) este de 0,62 mg/m², administrată intravenos în decurs de 2 până la 5 minute în ziua 1 și în ziua 8 a unui ciclu de 21 zile.

Nu s-a studiat administrarea medicamentului la pacienți cu insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C), dar se anticipează că este necesară o reducere mai marcată a dozei dacă se administrează eribulinum la acești pacienți.

Afectarea funcției hepatice ca urmare a cirozei hepatice

Acest grup de pacienți nu a fost studiat. Dozele de mai sus pot fi utilizate la pacienți cu insuficiență ușoară și moderată, dar se recomandă monitorizarea atentă, deoarece poate fi necesară reajustarea dozei.

Pacienți cu insuficiență renală



Reducerea dozei poate fi necesară la unii pacienți cu insuficiență renală moderată sau severă (clearance-ul creatininei <50 ml/min), care pot prezenta o expunere crescută la eribulinum. Se recomandă prudență și monitorizarea atentă privind siguranța la toți pacienții cu insuficiență renală.

Pacienți vârstnici

Nu se recomandă ajustări specifice ale dozei în funcție de vârsta pacientului.

Copii și adolescenți

HALAVEN nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți în indicația de neoplasm mamar.

Siguranța și eficacitatea HALAVEN la copii de la naștere și până la vârsta de 18 ani nu au fost încă stabilite în cazul sarcomului de țesuturi moi. Nu sunt disponibile date.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. HAS

Medicamentul cu DCI Eribulinum a fost evaluat de autoritatea competentă franceză : „indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm mamar local în stadiu avansat sau metastatic, la care boala a progresat după cel puțin un regim chimioterapic pentru boală în stadiu avansat. Tratamentul anterior trebuia să includă o antraciclină și un taxan, fie în context adjuvant, fie în context metastatic, cu excepția cazului în care pacienții nu îndeplineau criteriile pentru administrarea acestor medicamente”.

În raportul de evaluare publicat de HAS în septembrie 2015 se precizează următoarele concluzii:

-a doua linie de tratament: Importanta după cel puțin un protocol de chimioterapie pentru neoplasm mamar local în stadiul avansat sau metastatic la pacienții cu tumora HER2 negativa.

-a treia linie de tratament: importanta după cel puțin 2 protocoale de chimioterapie, pentru neoplasm mamar avansat local sau metastatic

Analiza eficacității și siguranței medicamentului cu DCI Eribulinum a fost realizată în baza datelor obținute din 2 studii comparative randomizate, de faza 3.

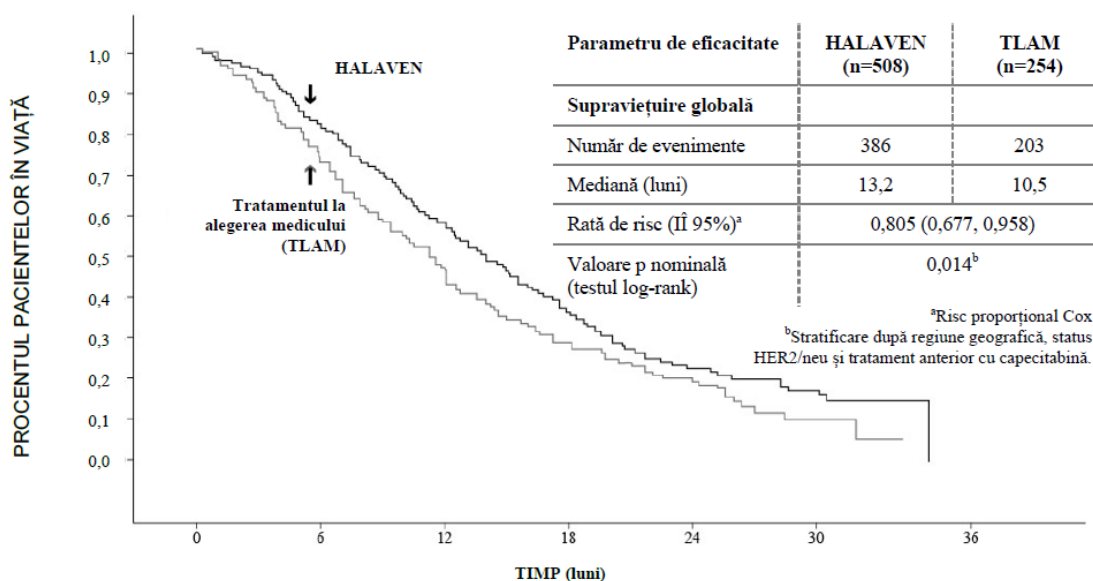
1. Cei 762 de pacienți incluși în studiul pivot de fază 3 EMBRACE (Studiul 305) au avut neoplasm mamar local, recurent sau metastatic și li s-au administrat anterior cel puțin două până la maximum cinci regimuri chimioterapice, incluzând o antraciclină și un taxan (cu excepția cazului în care acestea erau contraindicate). Pacienții trebuiau să prezinte progresia bolii în decurs de 6 luni de la ultimul regim chimioterapeutic. Statusul HER2 al pacienților a fost: 16,1% pozitiv, 74,2% negativ și 9,7% necunoscut, în timp ce 18,9% dintre pacienți aveau un status triplu negativ. Aceștia au fost repartizați randomizat în raport de 2:1 pentru a li se administra fie HALAVEN, fie un tratament la alegerea medicului (TLAM), prin care la 97% dintre pacienții incluși în brațul de tratament TLAM s-a administrat chimioterapie (26% vinorelbina, 18% gemcitabină, 18% capecitabină, 16% taxan, 9% antraciclină, 10% alte chimioterapice) și la 3% dintre aceștia s-a administrat tratament hormonal.

Studiul a întrunit criteriul de evaluare final principal, cu un rezultat de supraviețuire globală (SG) superior, semnificativ din punct de vedere statistic, în grupul de tratament cu eribulinum, comparativ cu TLAM, la 55% dintre evenimente.

Acest rezultat a fost confirmat printr-o analiză actualizată privind supraviețuirea globală, efectuată pentru 77% dintre evenimente.



Studiul 305 - Supraviețuirea globală actualizată (populația cu intenție de tratament)



NUMĂRUL PACIENTELOR LA RISC

HALAVEN	508	406	274	142	54	11	0
TLAM	254	178	106	61	26	5	0

În cazul examinării independente, supraviețuirea mediană în absența progresiei bolii (SIAPB) a fost de 3,7 luni pentru eribulinum, comparativ cu 2,2 luni pentru grupul cu TLAM (RR 0,865, Î 95%: 0,714, 1,048, p=0,137). În ceea ce privește răspunsul, la evaluarea pacienților, rata de răspuns obiectiv conform criteriilor RECIST a fost de 12,2% (Î 95%: 9,4%, 15,5%) în cazul examinării independente pentru grupul cu eribulinum comparativ cu 4,7% (Î 95%: 2,3%, 8,4%) pentru grupul cu TLAM.

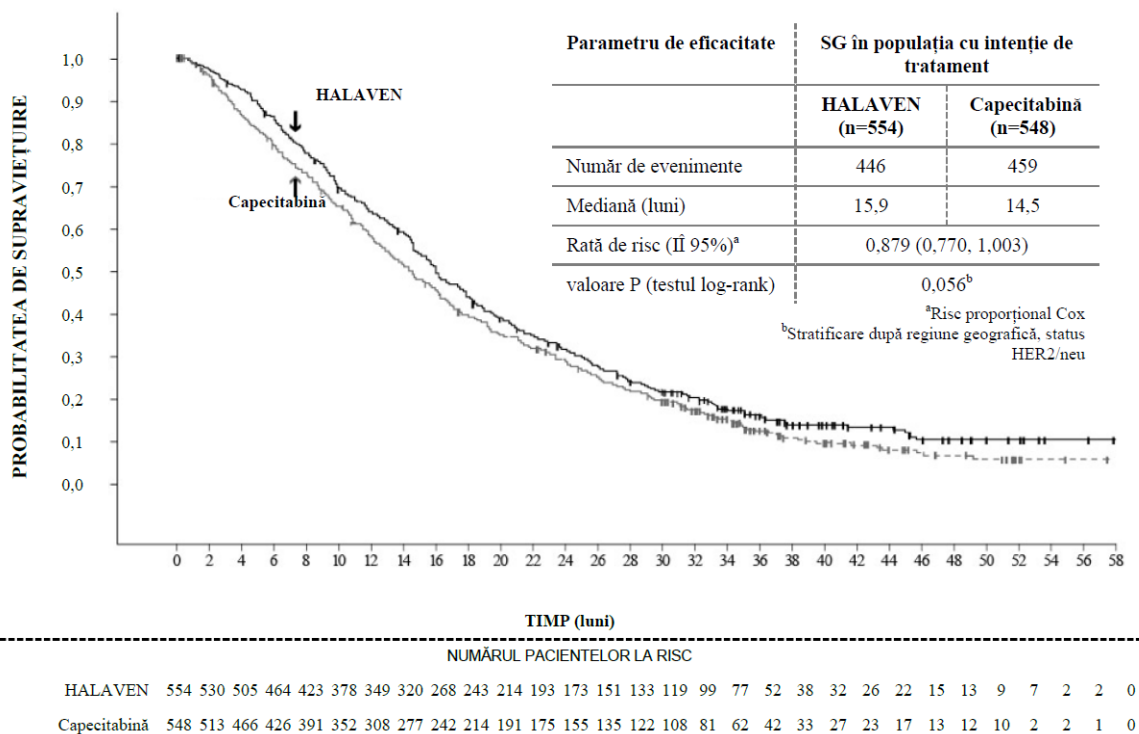
Efectul pozitiv asupra supraviețuirii globale (SG) a fost observat atât la grupele de pacienți cu boală refractară, cât și la cele cu boală nerefractară la tratamentul cu taxani. În actualizarea privind supraviețuirea globală (SG), riscul relativ (RR) pentru eribulinum în comparație cu TLAM a fost de 0,90 (Î 95% 0,71, 1,14) în favoarea eribulinum, pentru pacienții cu boală refractară la tratamentul cu taxani și de 0,73 (Î 95% 0,56, 0,96) pentru pacienții cu boală nerefractară la tratamentul cu taxani.

Efectul pozitiv asupra SG a fost observat atât la grupa de pacienți cărora nu li s-a administrat anterior capecitabină, cât și la cea la care s-a administrat tratament anterior cu capecitabină. Analiza datelor actualizate privind SG a evidențiat un beneficiu asupra supraviețuirii pentru grupul de tratament cu eribulinum în comparație cu grupul cu TLAM, atât la pacienții cărora li s-a administrat tratament anterior cu capecitabină, cu RR de 0,787 (Î 95%, 0,645, 0,961), cât și pentru pacienții cărora nu li s-a administrat tratament anterior cu capecitabină, cu un RR corespunzător de 0,865 (Î 95%, 0,606, 1,233).



2. Al doilea studiu de fază 3, realizat la pacienți cu neoplasm mamar metastatic aflați într-un stadiu mai incipient al tratamentului, Studiul 301, a fost un studiu deschis, randomizat, la pacienți (n=1102) cu neoplasm mamar avansat local sau metastatic, pentru a investiga eficacitatea monoterapiei cu HALAVEN comparativ cu monoterapia cu capecitabină în ceea ce privește SG și SIAPB drept criteriu final de evaluare co-primar. Pacienților li se administraseră anterior până la trei regimuri chimioterapice, inclusiv o antracilină și un taxan și maxim două pentru boală în stadiu avansat, procentajul de pacienți cărora li s-au administrat 0, 1 sau 2 tratamente chimioterapice anterioare pentru neoplasm mamar metastatic fiind de 20,0%, 52,0% sau, respectiv, 27,2%. Statusul HER2 al pacienților a fost: 15,3% pozitiv, 68,5% negativ și 16,2% necunoscut, în timp ce 25,8% dintre pacienți aveau un status triplu negativ.

Studiul 301 - Supraviețuirea globală (populația cu intenție de tratament)



Supraviețuirea în absența progresiei bolii evaluată printr-o examinare independentă a fost similară între eribulinum și capecitabină, cu valori mediane de 4,1 luni comparativ cu 4,2 luni, respectiv (RR 1,08; [ÎI 95%: 0,932, 1,250]). Rata de răspuns obiectiv, conform evaluării printr-o examinare independentă, a fost de asemenea similară între eribulinum și capecitabină; 11,0% (ÎI 95%: 8,5, 13,9) în grupul cu eribulinum și 11,5% (ÎI 95%: 8,9, 14,5) în grupul cu capecitabină.



Supraviețuirea globală la pacienții cu status HER2 negativ și cu status HER2 pozitiv în grupul cu eribulinum și în grupul de control din Studiul 305 și Studiul 301 este prezentată mai jos:

Parametru de eficacitate	Studiul 305 - Supraviețuirea globală actualizată la populația cu intenție de tratament			
	HER2 negativ		HER2 pozitiv	
	HALAVEN (n = 373)	TLAM (n = 192)	HALAVEN (n = 83)	TLAM (n = 40)
Număr de evenimente	285	151	66	37
Luni, valoare mediană	13,4	10,5	11,8	8,9
Rată de risc (II 95%)	0,849 (0,695, 1,036)		0,594 (0,389, 0,907)	
valoarea-p (testul log-rank)	0,106		0,015	

Parametru de eficacitate	Studiul 301 - Supraviețuirea globală la populația cu intenție de tratament			
	HER2 negativ		HER2 pozitiv	
	HALAVEN (n = 375)	Capecitabină (n = 380)	HALAVEN (n = 86)	Capecitabină (n = 83)
Număr de evenimente	296	316	73	73
Luni, valoare mediană	15,9	13,5	14,3	17,1
Rată de risc (II 95%)	0,838 (0,715, 0,983)		0,965 (0,688, 1,355)	
valoarea-p (testul log-rank)	0,030		0,837	

Notă: Tratamentul anti-HER2 concomitent nu a fost inclus în Studiul 305 și în Studiul 301.

Eribulinum prezintă un beneficiu terapeutic **important** iar Comisia de Transparență a recomandat includerea pe lista medicamentelor aprobate pentru utilizare în spital, conform posologiei și indicației din autorizația pentru punere pe piață.

2.2. NICE

Raportul de evaluare pentru DCI Eribulinum, indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm mamar local în stadiu avansat sau metastatic, la care boala a progresat după cel puțin un regim chimioterapic pentru boală în stadiu avansat. Tratamentul anterior trebuia să includă o antraciclină și un taxan, fie în context adjuvant, fie în context metastatic, cu excepția cazului în care pacienții nu îndeplineau criteriile pentru administrarea acestor medicamente. " a fost publicat pe site-ul NICE în martie 2018.

Eribulinum nu este recomandat pentru tratarea cancerului mamar local avansat sau metastatic la adulții care au avut doar un regim de chimioterapie și este recomandat pentru tratarea neoplasmului mamar local avansat sau metastatic la adulții cărora li s-au administrat două sau mai multe regimuri de chimioterapie.

Persoanele cu neoplasm mamar în stadiu avansat, care au avut un regim de chimioterapie, li se oferă de obicei o antraciclină, un taxan sau capecitabină, în funcție de ceea ce au avut deja. Rezultatele studiului clinic pentru eribulinum au arătat că nu a crescut supraviețuirea fără progresia bolii, dar a existat o creștere medie globală a supraviețuirii de 4,6 luni comparativ cu capecitabina. Deoarece tratamentul se schimbă atunci când boala progresează și eribulinum ar fi fost oprită în acel stadiu, nu este clar dacă creșterea supraviețuirii globale se datorează eribulinumului sau în legătură cu tratamentul administrat după



eribulin. Eribulinum este deja recomandat după 2 tratamente anterioare de chimioterapie și nu există studii care să compare eficacitatea acestuia după 1 sau 2 tratamente anterioare, astfel încât aceasta rămâne incertă.

Eribulinum îndeplinește criteriile NICE pentru a fi considerat un tratament care se extinde la sfârșitul vieții. Estimările privind eficacitatea costurilor pentru eribulinum variază de la 36,200 la 82,700 de lire pe an de viață ajustat în funcție de calitate (QALY). Cea mai plauzibilă estimare a eficacității costurilor, bazată pe un model revizuit al companiei și pe ipotezele preferate ale comitetului, este de 69.800 de lire sterline pe QALY câștigat. Acest lucru este peste ceea ce NICE consideră în mod normal că este acceptabil pentru tratamente până la sfârșitul vieții. Prin urmare, eribulinum nu poate fi recomandată ca o opțiune rentabilă pentru cancerul mamar avansat la nivel local sau metastatic la adulții care au avut doar 1 regim de chimioterapie.

Comitetul a luat în considerare rezultatele raportului cost-eficiență pentru eribulinum în comparație cu capecitabină. Comitetul a examinat oportunitatea tuturor modificărilor în modelul revizuit al societății și impactul acestora asupra ICER. Acesta a considerat că doar valoarea actualizată a utilității pentru boala progresivă este justificată. Acesta a menționat că ICER pentru eribulinum a abordat doar un nivel care ar putea fi considerat rentabil atunci când toate modificările aduse modelului revizuit al societății au fost acceptate și dacă s-au îndeplinit criteriile pentru luarea în considerare a tratamentului extins la sfârșitul vieții. Comitetul nu a considerat că a fost justificată ameliorarea cu 17 zile a supraviețuirii fără progresia bolii în model (beneficiu non-semnificativ de 6 zile în cadrul studiului), care a dus la o reducere semnificativă a ICER de 6 000 de lire sterline pe QALY. Chiar dacă comparatorul de amestec a fost acceptat, împreună cu utilitatea actualizată pentru boala progresivă, ICER ar fi fost de 58,749 lire pe QALY câștigat, și astfel comitetul nu a luat în considerare mai departe. Comitetul a concluzionat că cel mai plauzibil ICER pentru eribulinum comparativ cu capecitabina, utilizând modelul revizuit al companiei cu ipotezele preferate ale comitetului, este de aproximativ 69,843 lire pe QALY obținut, ceea ce nu reprezintă o utilizare eficientă a resurselor NHS din punct de vedere al costurilor. De asemenea, s-a remarcat faptul că eribulinumului este deja recomandat după 2 regimuri de chimioterapie anterioare și există încă îndoieli în ceea ce privește dacă acordarea acesteia mai devreme pe calea tratamentului a conferit un beneficiu real.

2.3. SMC

Eribulinum (Halaven) este acceptat pentru utilizarea restricționată în Sistemul Național de Sănătate din Scoția, la pacienți cu cancer de sân avansat local sau metastatic, la care boala a progresat după cel puțin două regimuri de chimioterapie pentru boala avansată, care au inclus capecitabină, dacă a fost indicată.

Link:

https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1065_15_eribulin_Halaven/eribulin_Halaven_Resubmission



2.4. GB-A

Indicația pentru care se avizează compensarea Halaven fără restricții față de RCP prin exindere de indicație la linia a II-a de tratament față de evaluarea anterioară din 27.06.2014 - linia a III-a de tratament: *tratamentul pacienților cu cancer de sân local avansat sau metastatic la care boala a progresat după cel puțin un regim de chimioterapie pentru boala avansată. Regimul anterior trebuie să conțină o antraciclină sau un taxan fie ca tratament adjuvant, fie ca parte a tratamentului fazei metastatice, cu excepția situațiilor în care tratamentul cu aceste medicamente nu a putut fi administrat.* Eficacitatea Eribulinum a fost analizată comparativ pentru:

- Pacienți care nu mai pot fi tratați cu taxani sau antracicline - beneficiu adițional semnificativ versus capecitabina sau vinorelbina în monoterapie.
- Pacienți eligibili pentru tratament cu antracicline sau taxani - nu s-a dovedit utilitatea utilizării eribulinum comparativ cu o nouă schemă care să conțină antracicline sau taxani
- Pacienți HER2-pozitivi la care este indicată terapia anti-HER2 (lapatinib în combinație cu capecitabină sau lapatinib + trastuzumab) nu s-a considerat că eribulinum aduce beneficii suplimentare.

Costul tratamentului anual

Description of treatment	Annual treatment costs per patient
Study medication	
Eribulin	~ 3,8970.46
Appropriate comparator: Monotherapy with capecitabine, vinorelbine	
Capecitabine	~ 2,122.48
Vinorelbine	~ 7,479.16
Appropriate comparator: Treatment containing anthracyclines or taxanes	
Docetaxel	~ 25,546.07
Doxorubicin	~ 1525.60 to ~ 1601.52
Doxorubicin <i>PEG-liposomal formulation</i>	~ 4,0598.35
Epirubicin	~ 2803.20 to ~ 3017,98
Paclitaxel	~ 22,935.04
Costs of additionally required SHI benefits:	~ 134.81
Paclitaxel <i>Nanoparticle formulation</i>	~ 33,268,15

Link:

http://www.english.g-ba.de/downloads/91-1028-128/2015-01-22_Eribulin_new-therapeutic-indication_ENG.pdf



3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN ȚĂRILE UNIUNII EUROPENE

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că Eribulinum, este rambursat în 12 state membre ale Uniunii Europene în procent de 100%: Belgia, Bulgaria, Cehia, Estonia, Franța, Germania, Irlanda, Italia, Marea Britanie, Portugalia, Slovenia, Spania.

4. RECOMANDĂRILE GHIDURILOR CLINICE ȘI DATE PRIVIND COSTURILE TERAPIEI

Prevederile ghidurilor clinice referitoare la tratamentul în neoplasmul mamar avansat

Ghidul clinic ESMO publicat în anul 2018 recomandă următoarele opțiuni terapeutice în neoplasmul mamar metastatic:

- tratament hormonal
- chimioterapie
- agenți cu acțiune osoasă (ex. bifosonați, denosumab)
- agenți biologici țintiți, cum ar fi trastuzumab sau lapatinib

Terapiile hormonale disponibile pentru neoplasmul mamar metastazat:

Clasa de agenți	
Modulatori selectivi ai receptorului estrogenic	Tamoxifen, toremifen
Agenți care scad expresia receptorilor estrogenici (down-regulator)	Fulvestrant
Analogi ai hormonului eliberator de hormon luteinizant (LHRH)	Goserelin, leuprorelin, triptorelin
Inhibitori de aromatază de generația a treia	
Non-steroidieni	Anastrozol, letrozol
Steroidieni	Exemestan
Progestine	Medroxiprogesteron acetat; megestrol acetat
Steroizi anabolizanți	Nandrolonă decanoat
Estrogeni	Estrogeni



Agenții/regimurile chimioterapice disponibile pentru neoplasmul mamar metastazat:

Regimuri pe bază de antraciline
Monoterapie cu doxorubicină sau epirubicină (săptămânal sau o dată la trei săptămâni)
Doxorubicină/ ciclofosfamidă sau epirubicină/ ciclofosfamidă
Doxorubicină lipozomală ± ciclofosfamidă
Fluorouracil/ doxorubicină/ciclofosfamidă sau fluorouracil/ epirubicină/ciclofosfamidă
Regimuri pe bază de taxani
Monoterapie cu paclitaxel administrat săptămânal
Monoterapie cu docetaxel administrat o dată la trei săptămâni sau săptămânal
Abraxan (nab-paclitaxel)
Antracilină (doxorubicină sau epirubicină)/taxan (paclitaxel sau docetaxel)
Docetaxel/capecitabină
Paclitaxel/gemcitabină
Paclitaxel/vinorelbină
Paclitaxel/carboplatin
Agenți citotoxici noi
Eribulin
Ixabepilonă (nu este aprobată de EMA)
Regimuri care nu conțin antraciline
Ciclofosfamidă/metotrexat/fluorouracil (CMF)
Combinatii pe bază de săruri de platină (ex. cisplatină + 5-fluorouracil; carboplatină + gemcitabină)
Capecitabină
Vinorelbină
Capecitabină + vinorelbină
Vinorelbină ± gemcitabină
Ciclofosfamidă orală însoțită sau nu de metotrexat (chimioterapie metronomică)

Opțiuni terapeutice în neoplasmul mamar avansat HER2+:

- ❖ prima linie terapeutică pentru neoplasmul mamar metastatic HER2+, la pacienții care au primit un tratament anterior (adjuvant) sau la cei netratați: trastuzumabum sau chimioterapie + trastuzumabum (asociere considerată terapeutic superioară datorită valorilor SFP și SG comparativ cu chimioterapia + lapatinib)- nivel de evidență IA;
- ❖ terapia de primă linie: pertuzumab + trastuzumab + chimioterapie și-a dovedit superioritatea comparativ cu asocierea trastuzumab + chimioterapie și reprezintă tratamentul de elecție pentru neoplasmul mamar metastatic netratat anterior HER2+ (datorită beneficiului privind SG) – nivel de evidență IA; se precizează că la momentul publicării ghidului nu s-a realizat comparația terapiei cu pertuzumab cu alte terapii anti-HER2 cum ar fi: trastuzumab emtansin; din lipsă de date se recomandă să nu se utilizeze asocierea pertuzumab + trastuzumab + docetaxel decât ca primă linie terapeutică,
- ❖ în neoplasmul mamar metastatic HER2+ netrat anterior cu pertuzumab se poate utiliza pertuzumab și în afara primei linii terapeutice– nivel de evidență IIC,
- ❖ după terapia cu trastuzumab, trastuzumab emtansin, ca a doua linie de tratament, prezintă o eficacitate superioară comparativ cu alte terapii HER2 (versus lapatinib + capecitabină sau alt



tratament ales)-nivel de evidență IA; se recomandă administrarea trastuzumab emtansin la pacienții care au înregistrat progresia bolii după cel puțin un regim terapeutic cu trastuzumab, datorită beneficiului terapeutic privind SG,

- ❖ în neoplasmul mamar metastatic HER2+ care a recidivat după terapia adjuvantă antiHER2 se vor utiliza alte opțiuni terapeutice anti-HER2, dacă acestea nu sunt contraindicate și sunt disponibile; în prezent nu s-a stabilit ordinea optimă a acestor tratamente- nivel de evidență IB,
- ❖ informații referitoare la componenta chimioterapică a tratamentului în cancerul mamar metastatic HER2+:
 - trastuzumab + vinorelbina sau un taxan, reprezintă alternativa de primă linie, dacă nu se utilizează pertuzumab – nivel de evidență I, grad de recomandare A;
 - trastuzumab + alți agenți chimioterapici – nivel de evidență II grad de recomandare A;
 - în linii terapeutice ulterioare - trastuzumab + alți agenți chimioterapici care includ, dar nu sunt limitați la – vinorelbina (dacă nu a fost administrată în linia I), taxani (dacă nu au fost administrați ca primă linie), capecitabina, **eribulinum**, antraciline lipozomale, platinum, gemcitabina, cyclofosfamidă + metotrexat;
 - agenți chimioterapici (docetaxel – nivel de evidență I, grad de recomandare A; paclitaxel – nivel de evidență I, grad de recomandare B) în asociere cu dubla blocadă trastuzumab + pertuzumab; alte asocieri posibile – vinorelbina (II A), nab-paclitaxel (II B) și capecitabina (II A);
- ❖ toxicitatea medicamentelor (dezvoltată în urma unei utilizări îndelungate sau prezentă la nivel local) trebuie luată în considerare (se recomandă radioterapia stereotactică în locul radioterapiei cerebrale atunci când este disponibilă și se poate utiliza (de exemplu, pentru un număr limitat de metastaze cerebrale).

5. DATE PRIVIND COSTURILE MEDICAMENTULUI

Solicitantul a propus Vinorelbina drept comparator relevant, conform OMS 861/2014 actualizat.

În vederea efectuării calculului costurilor terapiei a fost utilizat prețul medicamentelor publicat în CaNaMed versiunea publicată la 21 noiembrie 2018.

Pentru analiza costurilor asociate tratamentului, comparatorul ales de solicitant este vinorelbina. Acesta se regăsește 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, 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.

Vinorelbina respectă condițiile prevăzute în OMS 861/2014 privind definiția comparatorului.



Calculul costului terapiei cu DCI ERIBULINUM (DC HALAVEN)

ERIBULINUM (DC HALAVEN)

Halaven 0,44mg/1ml (Eisai Europe Limited-Marea Britanie) este comercializat în cutii cu un flacon a 5 ml din sticlă ce conține 2 ml de soluție injectabilă, echivalent a 0,88 mg eribulinum care are un preț cu amănuntul maximal cu TVA 1615,85 lei.

Conform RCP-ului posologia recomandată pentru HALAVEN este o doză recomandată de 1,23 mg administrată intravenos, în zilele 1 și 8 ale fiecărui ciclu de 21 zile. Costul anual al terapiei cu eribulinum pentru un pacient adult cu greutatea de 70 kg și suprafața corporală de 1,85 m².

Conform RCP, costul anual al terapiei unui singur pacient cu produsul având DCI ERIBULINUM este de 164.816,7 lei/an (3 fl.x1615,85 lei/fl. X 2 administrări –ziua 1 si 8 x17 cicluri/an).

VINORELBINUM (DC VINORELBIN ACTAVIS)

Vinorelbin Actavis 10 mg/1 ml (Actavis SRL) este comercializat în cutie x1 flacon din sticla incolora x1 ml solutie perfuzabila care are un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 42.06 lei.

Conform RCP, doza recomandată de vinorelbin este de 30 mg/m², administrată o dată pe săptămână.

Costul anual al terapiei cu *Vinorelbin (10 mg/ml)* este de 13.122,72 lei (6 fl. 1 ml x42.06 lei x 52 doze/an).

VINORELBINUM (DC VINORELBIN ACCORD)

Vinorelbin Accord 10 mg/1 ml (Accord SRL) este comercializat în cutie x1 flacon din sticla incolora x1 ml solutie perfuzabila care are un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 33.22 lei.

Conform RCP, doza recomandată de vinorelbin este de 30 mg/m², administrată o dată pe săptămână.

Costul anual al terapiei cu *Vinorelbin (10 mg/ml)* este de 10364,64 lei (6 fl. 1 ml x33.22 lei x 52 doze/an).

Din compararea costurilor celor două terapii, pe aceeași perioadă (1 an), se constată că eribulinum generează cheltuieli bugetare mai mari (93,71%) comparativ cu Vinorelbin Accord, având deci impact bugetar pozitiv față de acest comparator.

6. PUNTAJUL OBȚINUT

Criterii de evaluare	Punctaj	Total
1. Evaluări HTA internaționale		
1.1.HAS - BT 1 –beneficiu major/important	15	
1.2. NICE/SMC – recomandare fără restricții comparativ cu RCP	15	
1.3. IQWIG/GBA-fără restricții comparativ cu RCP	15	
2. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 12 țări	20	
3. Costurile terapiei – impact bugetar pozitiv față de Vinorelbinum	0	



TOTAL PUNCTAJ	65 puncte
----------------------	------------------

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 eribulinum pentru indicația** „tratamentul pacienților adulți cu neoplasm mamar local în stadiu avansat sau metastatic, la care boala a progresat după cel puțin un regim chimioterapic pentru boală în stadiu avansat. Tratamentul anterior trebuia să includă o antraciclină și un taxan, fie în context adjuvant, fie în context metastatic, cu excepția cazului în care pacienții nu îndeplineau criteriile pentru administrarea acestor medicamente” „**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.

8. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI eribulinum, indicat pentru „tratamentul pacienților adulți cu neoplasm mamar local în stadiu avansat sau metastatic, la care boala a progresat după cel puțin un regim chimioterapic pentru boală în stadiu avansat. Tratamentul anterior trebuia să includă o antraciclină și un taxan, fie în context adjuvant, fie în context metastatic, cu excepția cazului în care pacienții nu îndeplineau criteriile pentru administrarea acestor medicamente”.

Realizat si intocmit

Dr. Alina Malaescu

Șef DETM

Dr.Farm .Pr. Felicia Ciulu Costinescu