



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**

**GEFITINIBUM**

**INDICAȚIA: CANCERUL BRONHO-PULMONAR ALTUL DECAT CEL CU CELULE MICI**

Data depunerii dosarului

05.11.2015

Numar dosar

5395

**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: GEFITINIBUM

1.2. DC: IRESSA

1.3 Cod ATC: L01XE02

1.4. Data eliberării APP: 24.06.2009

1.5. Detinatorul de APP: ASTRAZENECA AB - SUEZIA

1.6. Tip DCI: nou

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

Forma farmaceutică	Comprimate filmate
Concentrația	250 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	Cutie x 3 blistere PVC/Al x 10 comprimate filmate

1.8. Pret (RON)

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	8245,85 RON
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	274,86 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
IRESSA este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC (non small cell lung cancer)), avansat loco-regional sau metastatic, ale căror tumori exprimă mutații ale tirozinkinazei receptorului factorului de creștere epidermal uman EGFR_TK	1 cp/zi	1 cp/zi	1 cp/zi	Tratament cronic





## 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

Medicamentul cu DCI Iressa a fost evaluat tehnic de autoritățile competente din Franța pentru indicația: "*tratamentul pacienților adulți cu neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC), avansat loco-regional sau metastatic, ale căror tumori exprimă mutații ale tirozinkinazei receptorului factorului de creștere epidermal uman EGFR\_TK*" (raport CT 6839/4.11.2009).

Conform raportului, în aceeași categorie terapeutică cu gefitinibum (inhibitor de tirozinkinază pentru receptorul factorului de creștere epidermal EGFR\_TK) se încadrează erlotinib, medicament utilizat în tratamentul pacienților diagnosticați cu cancer bronhopulmonar NSCLC avansat loco-regional sau metastatic refractar la cel puțin un regim de chimioterapie. **Nu au fost demonstrate beneficii** în ceea ce privește **supraviețuirea** sau alte rezultate clinice în cancerul pulmonar cu receptor al factorului de creștere epidermal (**EGFR**) **IHC-negativ** (notat EGFR IHC –negativ care indică că nu pot fi detectate proteine receptoare EGFR în cantități mici la suprafața celulelor canceroase).

Sunt enumerate 12 medicamente care prezintă acțiune terapeutică similară: pemetrexed (Alimta), gemcitabinum (Gemzar), vinorelbinum (Navelbine), docetaxelum (Taxotere), placlitaxel (Taxol și generice), doxorubicinum (Adriblastin și generice), vindesinum (Elsidine), ciclofosfamidum (Endoxan), ifosfamidum (Holoxan), bevacizumabum (Avastin), cisplatin (Cisplatyl și generice), carboplatinum (Paraplatin și generice) indicate numai ca tratament de linia a doua.

Eficacitatea terapeutică a fost evaluată în funcție de rezultatele prezentate în 3 studii clinice de fază III:

- 1) **IPASS** – pacienți naivi la tratamentul pentru cancerul bronhopulmonar NSCLC;
- 2) **ISEL** și **INTEREST** – pacienți care au primit un tratament anterior pentru cancerul bronhopulmonar NSCLC.

**IPASS** a fost un studiu clinic deschis, randomizat, desfășurat în Asia în care s-a comparat medicamentul gefitinibum cu asocierea carboplatin/paclitaxel la pacienți diagnosticați cu NSCLC local avansat sau metastatic (stadiul IIIb sau IV) și histologie de tipul adenocarcinomului, naivi la tratament. În studiu au fost incluși 1217 pacienți (populația aflată în intenție de tratament ITT) și

---

---



## 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

1196 pacienți (populația per protocol-PP). Mediana vârstei a fost 57 ani. Majoritatea pacienților nu erau fumători (79,3%), 1/3 se aflau în stadiul IIIB și 2/3 (69%) în stadiul IV.

#### Criterii de includere:

- foști fumători ocazionali (s-au oprit din fumat de cel puțin 15 ani) sau nefumători;
- status de performanță 0-2;
- speranța de viață  $\geq$  12 săptămâni.

Pacienții au fost distribuiți în două grupuri și au primit următoarele scheme terapeutice:

- brațul I- Iressa un cpr.film. 250 mg/zi până la progresia bolii (N=609 –ITT respectiv 446-PP),
- brațul II- paclitaxel (200mg/m<sup>2</sup>) + carboplatin ASC 5 sau 6 (ASC-Aria de Sub Curbă exprimată în mg/ml x minute) la fiecare 21 zile, timp de 6 cicluri de tratament (N=497 –ITT respectiv 489-PP).

Ca metodă de studiu s-a folosit analiza de non-inferioritate pentru supraviețuirea fără progresia bolii (SFP). Non-inferioritatea a fost stabilită dacă limita superioară pentru intervalul de încredere 95% a riscului relativ de SFP era  $<$  1.2 iar limita superioară pentru HR= 1,0.

**Obiectivul principal** urmărit a fost **SFP** definit ca perioada de timp cuprinsă între randomizare și progresia tumorii sau deces indiferent de cauză.

**Secundar** au fost vizate:

- supraviețuirea globală,
- răspunsul tumoral obiectiv (suma răspunsurilor complete și parțiale conform criteriilor RECIST),
- calitatea vieții evaluată pe baza indicilor pentru Evaluarea Funcțională a Terapiei Neoplazice în Cancerul Pulmonar (FACT-L) și Indicele de Rezultat al Trialului (TOI),
- simptome determinate de patologie în funcție de Scala Cancerului Pulmonar (LCS).

**Rezultatele** obținute au demonstrat:

- un **câștig absolut** de 0,1 lună (5,8 vs 5,7 luni) în termeni privind mediana supraviețuirii fără progresia bolii pentru Iressa față de comparator,
- **nu au existat diferențe semnificative** în ceea ce privește **mediana supraviețuirii globale** (18,6 luni-gefitinibum și 17,3 luni pentru comparator);
- din punct de vedere al **calității vieții** s-a constatat o **ameliorare** în favoarea Iressei în cazul a două din cele 3 scale utilizate (FACT-L și TOI),
- 36% dintre pacienți au fost implicați într-o analiză de subgrup în funcție de statusul EGFR,
- pentru cei care **au prezentat mutație EGFR** s-a obținut o **creștere de 3,2 luni a SFP** în grupul gefitinib față de comparator (9,5 luni vs 6,3 luni; HR=0,48, 95%CI:0,36-0,64,  $p < 0,0001$ ),



## MINISTERUL SĂNĂȚĂII

### 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 nu a existat nici o mutație EGFR, SFP a fost mai mică** în brațul cu gefitinib decât în cel comparator (1,5 luni Iressa și 5,5 luni pentru carboplatin+paclitaxel, HR=2,85, 95%CI:2,05-3,98, p <0,0001).

**INTEREST** a fost un studiu clinic deschis, randomizat în care s-a comparat gefitinibum cu docetaxelum la pacienții cu NSCLC local avansat sau metastatic refractar la un tratament anterior. 1466 pacienți au participat la acest trial clinic. În grupul Iressa mediana vârstei a fost 61 ani comparativ cu 60 de ani în grupul tratat cu docetaxel. 2/3 dintre subiecți au fost bărbați și aproximativ 84% dintre pacienți s-au dovedit refractari la terapia de primă linie.

#### **Criterii de includere:**

- progresia bolii sau recidivă după o primă sau o a doua linie de chimioterapie cu cel puțin un compus format dintr-o sare de platină,
- status de performanță 0-2,
- eligibilitate pentru chimioterapia cu docetaxelum.

Pacienții au fost randomizați în două grupuri și au primit:

- brațul I- Iressa un cpr.film. 250 mg/zi până la progresia bolii,
- brațul II- docetaxel (75mg/m<sup>2</sup>) perfuzie i.v. cu durata de o oră la fiecare 21 de zile până la progresia bolii sau atingerea unui nivel de toxicitate care nu poate fi considerat acceptabil.

**Obiectivul principal** urmărit a fost **supraviețuirea globală** definită ca perioada de timp cuprinsă între randomizare și deces indiferent de cauză.

În protocolul prevăzut se foloseau două co-analize primare:

- 1) demonstrarea non-inferiorității medicamentului Iressa față de docetaxel în populația PP și ulterior un test de superioritate pentru cea aflată în ITT; non-inferioritatea a fost stabilită dacă limita superioară a intervalului de încredere 96% privind riscul relative era < 1,154,
- 2) testarea superiorității medicamentului Iressa în subgrupul de pacienți care prezintă amplificarea genei EGFR (FISH+).

Au mai fost vizate:

- supraviețuirea fără progresia bolii,
- răspunsul tumoral obiectiv (suma răspunsurilor complete și parțiale conform criteriilor RECIST),
- calitatea vieții evaluată pe baza indicilor FACT-L și TOI,
- simptome determinate de patologie folosind scala LCS,
- siguranța.



## 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

#### Rezultate:

- în populația PP (n=1433) **mediana supraviețuirii globale** a fost de 7,6 luni pentru Iressa și 8,0 pentru docetaxel (HR=1,020 [0,905-1,150], p=0,7332);
- limita superioară a intervalului de încredere 96% a fost 1,150 deci mai scăzută decât 1,154 (prevăzut în protocol); Iressa și-a demonstrat astfel **non-inferioritatea** comparativ cu docetaxelul;
- **superioritatea** medicamentului cu DCI **gefitinib față de docetaxel** nu a fost demonstrată;
- în analiza subgrupului de pacienți care au prezentat tumoare cu mutație EGFR au fost incluși 44 (3%) subiecți; **nu s-a înregistrat o diferență semnificativă statistic privind supraviețuirea globală** în cele două grupuri (HR=0,832 [0,414-1,670], p=0,6043);
- **SFP** a fost **7,0 luni față de 4,1 luni** (HR=0,16 [0,05-0,49], p=0,0012) iar **ratele de răspuns 42,1%** versus **21,1%** (p=0,0361).

**ISEL** a fost un studiu clinic randomizat, dublu-orb controlat prin placebo pentru 1692 pacienți care prezintă NSCLC local avansat sau metastatic refractar la chimioterapia de prima sau a doua linie. Vârsta mediană a fost 62 ani în grupul Iressa și 61 pentru placebo. 2/3 dintre subiecți erau bărbați, 48,7% refractari la chimioterapia de primă linie și 50% la a doua linie.

#### Criterii de includere:

- progresia sau recidiva după prima sau a doua linie de chimioterapie cu cel puțin un derivat de platină,
- status de performanță 0-3,
- pacienți refractari sau care nu au tolerat chimioterapia.

Proporția de randomizare a fost 2:1 :

- brațul I- Iressa un cpr.film. 250 mg/zi + tratament simptomatic optim până la progresia bolii,
- brațul II- placebo + tratament simptomatic optim.

**Obiectivul principal** urmărit a fost **supraviețuirea globală** definită ca perioada de timp cuprinsă între randomizare și deces indiferent de cauze.

Au mai fost vizate:

- timpul până la eșecul terapiei,
- răspunsul tumoral obiectiv (suma răspunsurilor complete și parțiale conform criteriilor RECIST),
- calitatea vieții evaluată pe baza indicelui FACT-L,
- simptome determinate de patologie folosind scala LCS,
- siguranța.



## 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

#### Rezultate:

- 2/3 pacienți au prezentat un status de performanță 0-1; 80% cazuri se aflau în faza metastatică;
- obiectivul principal al studiului nu a fost atins: **nu s-au înregistrat diferențe semnificative** între cele două grupuri (5,6 luni Iressa comparativ cu 5,1 luni placebo,  $p=0,087$ );
- analiza subgrupului care prezintă tumoare cu mutație EGFR s-a realizat pentru 26 pacienți (1,5%) și nu a fost considerată concludentă.

Cele mai frecvente reacții adverse raportate în urma tratamentului cu Iressa au fost diaree și reacții cutanate (erupții cutanate, acnee, senzații de piele uscată și prurit) înregistrate la aproximativ 20% dintre pacienți.

Pe baza datelor obținute din studiul IPASS impactul tratamentului cu gefitinibum, administrat ca primă linie terapeutică, a fost considerat moderat în termeni de morbiditate, mortalitate și calitate a vieții, pentru pacienții care prezintă o mutație activatoare EGFR. Nu a putut fi estimat impactul administrării terapiei cu Iressa ca linia a doua sau a treia de tratament.

S-a considerat problematică transpunerea rezultatelor obținute în practica clinică datorită profilului pacienților (majoritatea de fenotip asiatic) și a incertitudinii privind efectuarea testelor pentru detectarea mutațiilor EGFR, anterior prescrierii.

Se consideră că similar chimioterapiei orale, Iressa poate influența modul de organizare al managementului terapiei prin evitarea internărilor, monitorizare prin consultații și astfel medicamentul gefitinibum participă la realizarea unui obiectiv de sănătate publică. **Raportul beneficiu/risc a fost crescut** și s-a considerat că Iressa prezintă un **beneficiu terapeutic substanțial** pentru pacienții cu NSCLC local avansat sau metastatic și mutații activatoarea EGFR-TK.

Comisia de Transparență a concluzionat că medicamentul cu DCI Gefitinibum prezintă un **beneficiu terapeutic important** în tratamentul pacienților diagnosticați cu neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici, avansat loco-regional sau metastatic, ale căror tumori exprimă mutații ale tirozinkinazei receptorului factorului de creștere epidermal uman EGFR\_TK.

Gefitinibum a fost inclus pe listele care conțin medicamente rambursabile în Franța, la categoria 100%.





## 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

În anul 2015 medicamentul cu DCI Gefitinibum a fost reevaluat pentru aceeași indicație, ca urmare a modificării și completării RCP-ului.

Beneficiul terapeutic a rămas **important** și nivelul de rambursare a fost menținut.

*Solicitantul a depus raportul HAS publicat în 2009.*

#### 2.2.1. NICE

Autoritățile competente din Marea Britanie au evaluat medicamentul cu DCI Gefitinibum pentru indicația *tratament de primă linie în neoplasmul bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici, avansat loco-regional sau metastatic, ale căror tumori exprimă mutații ale tirozinkinazei receptorului factorului de creștere epidermal uman EGFR\_TK* (raport TA nr. 192/2010).

Dovezile depuse în vederea evaluării eficacității clinice proveneau tot din studiul clinic IPASS.

În studiul **IPASS** au fost incluși 1217 pacienți din 87 centre din Asia de Est. Tratamentul cu gefitinib și/sau paclitaxel în asociere cu carboplatin (administrat în cicluri de 3 săptămâni) a fost continuat până la progresia bolii (conform Criteriilor de Evaluare a Răspunsului în Tumori Solide – RECIST), apariția evenimentelor adverse, întreruperea tratamentului la cererea medicului sau pacientului, devieri severe de la protocol sau finalizarea a 6 cicluri de chimioterapie.

Dacă patologia a progresat, pacienții din brațul gefitinib au primit paclitaxel + carboplatin sau terapia considerată potrivită (de către medic) și invers.

Aplicantul a urmărit un subgrup de 261 pacienți (21% populația IPASS) care prezintă **mutație EGFR-TK pozitivă**. Dintre aceștia 80,8% au fost femei, 94,3% nefumători (nu au fumat niciodată), 5,4% au fumat ocazional și 0,4% au renunțat la fumat. Pe o scală WHO de la 0 (bun) la 4 (slab), pacienții au fost caracterizați:

- 65,9% status de performanță 1,
- 26,4% status de performanță 0,
- 7,7% status de performanță 2.

94,6% prezentau tumori cu histologie de adenocarcinom și 5,4%, bronhocarcinom.

La includerea în studiu 81,6% erau diagnosticați cu patologie metastatică, 18,4% boală local avansată stadiul IIIb și caracteristici de bază similare pentru cele două brațe ale subgrupului.

**Obiectivul principal** urmărit, **supraviețuirea fără progresia bolii**, a fost evaluat utilizând datele obținute prin randomizare până la progresia bolii (determinată prin RECIST) sau deces, indiferent de cauză.





## 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

#### Obiectivele secundare vizate au fost:

- supraviețuirea globală bazată pe o analiză intermediară după înregistrarea a 450 decese (37% din participanții la studiu) și pe modelarea valorilor mediane ale supraviețuirii globale,
- rata răspunsului tumoral obiectiv,
- calitatea vieții evaluată conform indicatorilor FACT-L, TOI și LCS
- ameliorarea simptomatologiei,
- siguranță,
- tolerabilitate.

În analiza supraviețuirii fără progresia bolii s-a evaluat non-inferioritatea gefitinibum față de paclitaxel și carboplatin.

#### Rezultate:

- populația globală
  - pacienții randomizați la gefitinib au prezentat o **supraviețuire fără progresia bolii** semnificativ **mai mare** (HR=0,74; CI 95% 0,65-0,85,  $p < 0,0001$ ) față de cei care au primit paclitaxel și carboplatin; **rata de răspuns obiectiv tumoral** a fost statistic semnificativ **mai mare** pentru gefitinib comparativ cu paclitaxel și carboplatin (43% vs 32,2%; OR 1,59 CI 95% 1,25-2,01,  $p=0,0001$ ); estimările care au vizat **supraviețuirea globală** au fost **similare** pentru ambele brațe (HR=0,91; CI 95% 0,76-1,10);
  - un număr semnificativ statistic de pacienți încadrați în brațul gefitinib au prezentat o **ameliorare relevantă clinic a calității vieții și simptomatologiei** (FACT-L-OR 1,34 CI 95% 1,06-1,69,  $p=0,0148$ ; TOI-OR 1,78 CI 95% 1,40-2,26,  $p < 0,0001$ ); valorile LCS au fost similare pentru ambele brațe;
  - gefitinib a determinat **mai puține evenimente adverse** de grad 3 sau 4 decât paclitaxel și carboplatin (28,7% vs 61%);
- subgrupul EGFR-TK pozitiv (n=261)
  - **supraviețuirea fără progresia bolii** a fost semnificativ statistic **mai mare** (valoarea mediană 9,5 luni vs 6,3 luni) pentru brațul gefitinib față de cel cu paclitaxel și carboplatin (HR=0,48, CI 95% 0,36-0,64,  $p < 0,0001$ ); **rata de răspuns obiectiv tumoral** a fost statistic semnificativ **mai mare** pentru brațul gefitinib comparativ cu paclitaxel și carboplatin (HR=0,78, CI 95% 0,50-1,20);
  - un număr semnificativ statistic de pacienți încadrați în brațul gefitinib au prezentat o **ameliorare relevantă clinic a calității vieții și simptomatologiei** (FACT-L-OR 3,01 CI 95% 1,79-5,07,  $p < 0,0001$ ; TOI-OR 3,96 CI 95% 2,33-6,71,  $p < 0,0001$ ; LCS-OR 2,7 CI 95% 1,58-



## 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

- 
- 4,62,  $p=0,0003$ ); **perioada de timp până la afectarea** calității vieții și **agravarea** simptomelor a fost **mai mare** în grupul gefitinib comparativ cu paclitaxel și carboplatin (valoarea mediană 11,3-16,6 luni vs 2,9-3 luni);
- subgrupul EGFR-TK negativ ( $n=176$ )
    - **supraviețuirea fără progresia bolii** a fost semnificativ statistic **mai mică** (valoarea mediană 1,5 luni vs 5,5 luni) pentru brațul gefitinib față de cel cu paclitaxel și carboplatin ( $HR=2,85$ , CI 95% 2,05-3,98,  $p < 0,0001$ ); **rata de răspuns obiectiv tumoral** a fost statistic semnificativ **mai mică** (1,1% vs 23,5%) pentru brațul gefitinib comparativ cu paclitaxel și carboplatin ( $OR=0,04$ , CI 95% 0,01-0,27,  $p=0,0013$ ); nu au existat diferențe semnificative statistic în estimarea supraviețuirii globale pentru cele două brațe ( $HR=1,38$ , CI 95% 0,92-2,09);
    - un număr semnificativ statistic de pacienți încadrați în brațul gefitinib au prezentat o **ameliorare relevantă clinic a calității vieții și simptomatologiei** (FACT-L-OR 0,31 CI 95% 0,15-0,65,  $p=0,0021$ ; TOI-OR 0,35 CI 95% 0,16-0,79,  $p = 0,0011$ ; LCS-OR 0,28 CI 95% 0,14-0,55,  $p=0,0002$ ); **perioada de timp până la afectarea** calității vieții și **agravarea** simptomelor a fost **similară sau mai mică** în grupul gefitinib comparativ cu paclitaxel și carboplatin (valoarea mediană 1,4 luni vs 1,4-4,2 luni).

Producătorul a mai identificat două studii clinice în care se compară gefitinibul cu chimioterapia pentru pacienții naivi la chimioterapie care prezentau predominant histologie de adenocarcinom și mutații EGFR-TK:

1. **First-SIGNAL** ( $n=42$ ) – studiu care nu a fost luat în considerare datorită numărului considerat prea mic de pacienți și deoarece comparatorul (gemcitabin și cisplatin) era diferit de cel din IPASS.
2. **NEJGS** (Grupul de Studiu al Gefitinib din Nord-Estul Japoniei,  $n=198$ ) – studiu care a fost inclus în meta-analiză și folosit în sprijinul rezultatelor obținute din IPASS (demonstrarea ameliorării semnificative statistic a SFP pentru pacienții cu mutații EGFR-TK pozitive brațul gefitinib comparativ cu paclitaxel și carboplatin:  $HR=0,43$  CI 95% 0,34-0,53,  $p < 0,001$ ).

Grupul de experți evaluatori au analizat datele prezentate și au formulat următoarele observații:

- **mediana SFP a crescut** în cazul gefitinib comparativ cu asocierea paclitaxel/carboplatin,
  - prelungirea perioadei de SFP ar putea determina și creșterea supraviețuirii globale,
- 
-



## 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

- 
- crossover-ul observat ar putea influența durata supraviețuirii globale,
  - **rezultate slabe** s-au înregistrat în cazul pacienților cu **mutație EGFR-TK negativă**,
  - asocierea pemetrexed plus cisplatin reprezintă comparatorul relevant pentru gefitinib,
  - dovezile privind eficacitatea clinică provin mai ales din studiul clinic la care au participat femei din Estul Asiei, nefumătoare cu tumori și histologie de adenocarcinom.

Eficacitatea medicamentului gefitinib este influențată de statusul mutației EGFR-TK. Cei care prezintă **mutații pozitive sunt susceptibili de a răspunde** la tratamentul cu gefitinib indiferent de gen, etnie, statutul de fumător sau subtipul histologic al tumorii.

Prevalența mutațiilor EGFR-TK în rândul pacienților cu NSCLC din Marea Britanie este incertă dar totodată este puțin probabil ca pacienții să fie identificați greșit ca prezentând mutație când aceasta nu există.

Au fost acceptate dovezile prezentate de specialiștii clinicieni conform cărora datorită disponibilității medicamentelor antiemetice bune și a toleranței crescute a acestora există o tendință în creșterea numărului de cicluri de tratament de la 5 la 6 dacă răspunsul este favorabil (5 cicluri reprezintă media de tratament).

Se consideră că tratamentul cu gefitinib poate **reduce perioada de spitalizare**, cu influențe **pozitive importante asupra calității vieții**.

Nu a putut fi stabilită care metodă de calcul a ratelor de hazard este mai potrivită; diferențele scorului ICER fiind influențate de metoda utilizată.

Ca urmare a rezultatelor prezentate în raportul de evaluare, Institutul Național de Sănătate și Excelență în Îngrijire din Marea Britanie **recomandă fără restricții** administrarea medicamentului Gefitinibum ca prima linie de tratament la pacienții cu neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici, avansat loco-regional sau metastatic, ale căror tumori exprimă mutații ale tirozinkinazei receptorului factorului de creștere epidermal uman EGFR\_TK.

Medicamentul cu DCI Gefitinib nu a fost evaluat tehnic de NICE pentru indicația: "*neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici, avansat loco-regional sau metastatic*" (TA 175/22.07.2009) deoarece solicitantul nu a depus documentația necesară.

*Solicitantul a depus raportul NICE la dosar*

---

---



## 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

---

#### 2.2.2. SMC

Consortiul Scotian al Medicamentului nu recomandă administrarea medicamentului Gefitinibum în indicația menționată de mai sus (conform raport nr.615/10) datorită costurilor tratamentului considerate prea mari comparativ cu beneficiul terapeutic. La reevaluare (noiembrie 2015), gefitinib a fost **acceptat fără restricții** pentru indicația de mai sus fiind inclus într-un program care favorizează accesul pacienților la tratament (Patient Access Scheme-PAS) cu îmbunătățirea raportului cost/beneficiu pentru gefitinib.

În raport se menționează că SMC a acceptat anterior afatinib și erlotinib pentru a fi utilizați ca medicație de primă linie în NSCLC local avansat sau metastatic cu mutații activatoare EGFR-TK.

Au fost analizate datele obținute din 4 studii clinice multi-centrice, randomizate, controlate, deschise de fază III desfășurate predominant în Asia (IPASS, NEJ002, WJTOG3405 și First-SIGNAL) și dintr-un studiu post-marketing, cu un singur braț, de fază IV al cărui eșantion a fost reprezentat de populația caucaziană (IFUM).

Studiile de fază III au inclus pacienți adulți diagnosticați cu NSCLC avansat, cu **mutații activatoare EGFR-TK** (NEJ002, WJTOG3405 – eșantionul reprezenta un subgrup în cadrul IPASS 21% și First-SIGNAL 13%) randomizați în proporție de 1:1 fie la gefitinib 250 mg oral zilnic sau la chimioterapia intravenoasă. Tratamentul a fost continuat până la progresia bolii, apariția unei toxicități inacceptabile, retragerea consimțământului sau conform protocolului după numărul maxim de cicluri a 21 zile de chimioterapie. Tratamentul după progresia bolii a fost stabilit de medicii investigatori și fenomenul de *crossover* a fost permis.

**Obiectivul principal** urmărit a fost **supraviețuirea fără progresia bolii (SFP)** definită ca perioada de timp de la randomizare până la prima observație privind progresia bolii conform RECIST sau decesul pacientului.

**Obiectivul final** urmărit în studiul First-SIGNAL a fost **supraviețuirea globală (SG)**.

**Secundar** s-a evaluat și rata de răspuns global (ORR) definită ca răspunsul complet sau parțial, conform criteriilor RECIST.

---

---



**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

Studiul	IPASS (n=261)	NEJ002 (n=228)	WJTOG3405 (n=177)	First-SIGNAL (n=42)
ECOG	0-2	0-1	0-1	0-2
Chimioterapie/ ziua I	Carboplatin (AUC 5 sau 6) Paclitaxel 200mg/m <sup>2</sup>	Carboplatin (AUC 6) Paclitaxel 200mg/m <sup>2</sup>	Cisplatin 80mg/m <sup>2</sup> Docetaxel 60mg/m <sup>2</sup>	Cisplatin 75 mg/m <sup>2</sup> Zile 1 și 8: Gemcitabin 1,250mg/m <sup>2</sup>
Durata chimioterapiei	Maximum 6 cicluri	Cel puțin 3 cicluri	Maximum 3-6 cicluri	Maximum 9 cicluri
SFP				
Rata Evenimentului	80% (208/261)	87% (199/228)	66% (116/177)	Nu s-a raportat
Mediana (gefitinib)	9,5 luni	10,8 luni	9,2 luni	8 luni
Mediana (platină)	6,3 luni	5,4 luni	6,3 luni	6,3 luni
HR 95%CI	0,48 (0,36-0,64)	0,32 (0,24-0,44)	0,49 (0,34-0,71)	0,54 (0,27-1,1)
SG				
Rata Evenimentului	76% (199/261)	61% (138/228)	46% (82/177)	Nu s-a raportat
Mediana (gefitinib)	21,6 luni	27,7 luni	35,5 luni	27,2 luni
Mediana (platină)	21,9 luni	26,6 luni	38,8 luni	25,6 luni
HR 95%CI	1 (0,76-1,33)	0,89 (0,63-1,24)	1,19 (0,77-1,83)	1,04 (0,5-2,18)
ORR				
Gefitinib	71%	74%	62%	71%
Platină	47%	31%	32%	47%
p	=0,0001	<0,001	<0,0001	=0,002

În studiul **IPASS** au fost evaluate **calitatea vieții** și **simptomatologia** folosind scorurile FACT-L, TOI și LCS în urma cărora s-au obținut următoarele rezultate care indică o ameliorare clinică relevantă pentru brațul gefitinib (n=131) și cel cu platină (n=128):

- FACT-L (6 puncte pe o scală de la 0 la 136) –gefitinib 70% vs 44% platină (OR=3,01 95% CI (1,79-5,07), p < 0,0001);
- TOI (6 puncte pe o scală de la 0 la 84) – gefitinib 70% vs 38% platină (OR=3,96 95% CI (2,33-6,71), p < 0,0001);





## 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

- 
- LCS (2 puncte pe o scală de la 0 la 28) – gefitinib 76% vs platina 54% (OR=3,96 95% CI (2,33-6,71),  $p < 0,0001$ ).

Studiul clinic **IFUM** de fază IV, deschis, cu un singur braț a fost realizat post-marketing conform indicațiilor Agenției Europene a Medicamentului și a inclus 106 pacienți caucazieni care au primit gefitinib 250 mg oral o dată pe zi până la progresia bolii, apariția unei toxicități severe sau alte motive care i-au împiedicat să continue tratamentul. Subiecții aveau un status de performanță WHO 0-2 și erau eligibili pentru tratamentul standard de primă linie.

După o perioadă de monitorizare (valoarea mediană până la 13 luni) investigatorii au evaluat **rata de răspuns global** la 70% (răspuns parțial 72/106, răspuns complet 2/106). Evaluarea independentă a răspunsului tumoral global a fost 50%. **Mediana SFP** a fost estimată la 9,7 luni; în luna a 12-a SFP era 38%. Datele privind **supraviețuirea globală** au fost considerate **imature**, **valoarea mediană** a supraviețuirii globale a fost estimată la **19,2 luni** iar **în luna a 12-a era de 70%**.

În urma analizei datelor prezentate, a celor privind raportul cost/eficacitate depus de producător și a observațiilor reprezentanților Asociației Pacienților ("*gefitinib reprezintă o altă terapie țintă pentru pacienții EGFR+ care poate prelungi supraviețuirea și calitatea vieții*") medicamentul cu DCI gefitinib a fost recomandat pentru a fi utilizat în indicația evaluată.

*Raportul nu a fost depus de către solicitant la dosar*

### 2.3. IQWIG/GB-A

Iressa (gefitinib) a primit autorizație de punere pe piață în anul 2009, anterior implementării metodologiei de avizare AMNOG care a debutat în ianuarie 2011. Iressa nu a fost evaluată prin acest procedeu de analiză a beneficiului clinic însă este compensată în Germania.

## 3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN TARILE UNIUNII EUROPENE

Medicamentul este rambursat în 25 state ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Bulgaria, Croația, Danemarca, Estonia, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Letonia, Lituania, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Polonia, Portugalia, Republica Cehă, Slovacia, Slovenia, Spania, Suedia, Ungaria.

*Solicitantul a depus dovezi privind rambursarea medicamentului*

---

---



## 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

#### 4. DATE PRIVIND COSTURILE MEDICAMENTULUI

Conform ghidului clinic ESMO pentru *Neoplasmul metastatic pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC)*, publicat în august 2014, se recomandă testarea pacienților pentru verificarea prezenței mutațiilor EGFR anterior inițierii terapiei.

##### Prima linie terapeutică

##### 1. Chimioterapia pe bază de platină

- pacienții care nu au mutații EGFR – chimioterapie pe bază de platină (prelungeste supraviețuirea și îmbunătățește calitatea vieții la pacienții cu status de performanță 0-2; nivel de evidență I A),
  - pemetrexed – opțiune terapeutică pentru pacienții cu neoplasm avansat de tip non-scuamos, în orice linie de tratament (conform rezultatelor unei meta-analize s-a demonstrat un beneficiu privind supraviețuirea semnificativ statistic comparativ cu gemcitabina sau asocierile chimioterapice care cuprind docetaxel- nivel de evidență II A);
  - cisplatina s-a dovedit a fi superioară din punct de vedere statistic în ceea ce privește supraviețuirea globală comparativ cu carboplatina (nivel de evidență I B);
  - pemetrexed + cispaltină - rezultatele studiilor clinice au arătat prezența unui beneficiu privind supraviețuirea pacienților tratați cu această combinație comparativ cu asocierea pemetrexed+carboplatină,
  - bevacizumab+paclitaxel+carboplatină – crește supraviețuirea globală la pacienții cu neoplasm avansat de tip non-scuamos și PS 0-1 (nivel de evidență IA) și crește semnificativ supraviețuirea fără progresia bolii (conform rezultatelor unui alt studiu care a inclus 279 pacienți chinezi);
- pacienții cu scor PS  $\geq 2$  – administrarea chimioterapiei crește supraviețuirea și ameliorează calitatea vieții comparativ cu tratamentul suportiv
  - asocierile care cuprind carboplatină sunt preferate monoterapiei cu gemcitabină, vinorelbina și taxani (chimioterapice) deoarece cresc semnificativ supraviețuirea la pacienții cu PS 2.

##### 2. Inhibitori de tirozin kinază

La pacienții cu mutații EGFR (L858R, deleția exonului 19) administrarea **inhibitorilor de tirozin kinază** (afatinib, erlotinib, **gefitinib**) ca **primă linie terapeutică** a determinat prelungirea perioadei de timp în care nu s-a înregistrat progresia bolii și creșterea indicelui referitor la calitatea vieții



## 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

comparativ cu **chimioterapia administrată ca primă linie terapeutică (nivel de evidență I, grad de recomandare A)**.

La pacienții cu mutații EGFR de tip sălbatic, nu se recomandă administrarea inhibitorilor de tirozin kinază ca primă linie terapeutică, deoarece s-a dovedit că eficacitatea acestora a fost comparabilă cu placebo și inferioară chimioterapiei (**nivel de evidență I, grad de recomandare A**).

#### A doua linie terapeutică

- 1. Chimioterapie: Pemetrexed** (doar în cancer bronhopulmonar cu histologie non-scuamoasă) sau **Docetaxel** (nivel de evidență IB)
- 2. Inhibitori de tirozinkinază (TKI):** Erlotinib (pentru toate tipurile histologice de cancer bronhopulmonar, la pacienții neeligibili pentru continuarea chimioterapiei, inclusiv pentru pacienții cu PS3).
  - o erlotinibum este considerat similar, din punct de vedere al eficacității, cu pemetrexed sau docetaxel la pacienții refractari (progresia bolii după 4 cicluri cu chimioterapie pe bază de platină) al căror status EGFR nu a fost definit,
  - o **gefitinibum** s-a dovedit similar docetaxelului (în ceea ce privește eficacitatea) la pacienții care nu au fost testați, dar cu un profil de siguranță mult mai bun prezentând și ameliorarea calității vieții,
  - o docetaxelul, administrat pacienților cu mutații tip EGFR tip sălbatic, ca a doua linie terapeutică, a fost superior erlotinibului în ceea ce privește supraviețuirea fără progresia bolii

Erlotinib este considerat opțiune terapeutică de linia a doua, la pacienții pretratați, la care nu s-au testat prezența mutațiilor EGFR sau care au prezentat mutații EGFR de tip sălbatic (nivel de evidență II B).

La pacienții care prezintă mutații EGFR și nu au mai fost tratați anterior cu inhibitori de tirozinkinază pot primi tratament cu un TKI.

**3. Inhibitor de proteinkinază: Crizotinib** - pacienții care prezintă mutații ALK tratamentul de linia a doua (rezultatele unui studiu clinic de fază III au arătat că medicamentul crizotinib comparativ cu docetaxel sau pemetrexed crește supraviețuirea fără progresia bolii)

#### A treia linie terapeutică

**Inhibitori de tirozinkinază** – dacă există mutații prezente și pacientul nu a mai primit tratament cu TKI. Erlotinibul este indicat pentru pacienții cu mutații EGFR de tip sălbatic care nu au mai fost tratați cu TKI, la care PS este 0-3 și care nu sunt eligibili pentru chimioterapie.





## 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

În ghidul clinic ESMO referitor la *Cancerul Pulmonar local avansat, de stadiu III, altul decât cel cu celule mici*, publicat în anul 2015, sunt enumerate concluziile a două studii clinice desfășurate în SUA:

- SWOG, trial randomizat, desfășurat în America de Nord s-a demonstrat că supraviețuirea globală a fost mai mică la grupul de pacienți tratați cu inhibitori de tirozin kinază (**gefitinib**) pentru receptorii factorilor de creștere epidermală comparativ cu placebo după chemoradioterapie și docetaxel. Cauzele sunt încă analizate din perspectiva toxicității potențiale specifice post-chioradioterapie și/sau docetaxel ori sunt datorate mecanismelor biologice de adaptare dezvoltate de tumoră;
- trial de fază III în care medicamentul cu DCI **Gefitinib** este administrat post-operator, ca tratament adjuvant pentru pacienții aflați în stadiile IB-II-III A – rezultatele au fost slabe, probabil deoarece selecția nu s-a realizat în acest studiu clinic în funcție de mutațiile EGFR.

Pentru analiza costurilor solicitantul a ales drept **comparator** medicamentul cu DCI Erlotinibum. Acesta este menționat 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, 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.

Solicitantul respectă prevederile OMS 861/2014, cu modificările și completările ulterioare, privind alegerea comparatorului.

Au fost selectate din CANAMED (ediția decembrie 2015) medicamentele corespunzătoare DCI-urilor Gefitinibum și Erlotinibum cu cele mai mici prețuri.

#### **Gefitinibum**

**Iressa 250 mg (Astra Zeneca AB-Suedia)** este condiționat în cutii cu 3 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate filmate care au un preț cu amănuntul maximal cu TVA 8245,85 RON (274,86 RON/cpr.film.).

Conform RCP-ului, doza recomandată este de un comprimat filmat administrat o dată pe zi.

Costul anual al terapiei este 100049,04 RON (274,86 x 7 x 52).





## 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

#### Erlotinibum

**Tarceva 150 mg (Roche Registration Ltd. – Marea Britanie)** este condiționat în cutii cu 3 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate filmate care au preț cu amănuntul maximal cu TVA 7890,18 RON (263,006RON/cpr.film.).

Conform RCP-ului pentru TARCEVA 150mg, doza zilnică recomandată este 150 mg.

Costul anual al terapiei este 95 734,18 RON (263,006 RON/cpr.film. x 7 zile x 52 sapt).

Din comparația costurilor anuale ale celor două tratamente cu Gefitinibum și Erlotinibum se constată că prețul tratamentului anual pentru Gefitinibum este **mai mare** cu aproximativ **4,31%** față de prețul tratamentului anual cu Erlotinibum și conform OMS 861/2014 modificat și completat, medicamentul Gefitinibum prezintă un **impact bugetar neutru** față de comparator la bugetul anului la care se face raportarea.

#### 5. PUNCTAJ

Criteria de evaluare	Punctaj	Total
<b>1. Evaluări HTA internaționale</b>		
<b>1.1.HAS - BT 1 - important</b>	15	<b>30</b>
<b>1.2. NICE/SMC - avizul pozitiv, fără restricții fata de RCP</b>	15	
<b>1.3 IQWIG/GB-A – nu există raport de evaluare a medicamentului Gefitinibum</b>	0	
<b>2. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 25 țări</b>	25	<b>25</b>
<b>3. Costurile terapiei – impact bugetar neutru</b>	15	<b>15</b>
<b>TOTAL PUNCTAJ</b>	<b>70 puncte</b>	

#### 6. CONCLUZII

Conform Ord.MS 861/2014 modificat și completat prin Ord.MS 387/2015, medicamentul cu DCI Gefitinibum **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.



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. RECOMANDĂRI

Se recomandă:

- depunerea la dosar a rapoartelor HAS (publicat în anul 2015) și SMC,
- includerea condiționată în Listă, secțiunea C2-P3: Programul Național de Oncologie,
- actualizarea protocoalelor terapeutice astfel încât medicamentul cu DCI Gefitinibum să fie inclus în schemele terapeutice pentru indicația: *"tratamentul pacienților adulți cu neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici, avansat loco-regional sau metastatic, ale căror tumori exprimă mutații ale tirozinkinazei receptorului factorului de creștere epidermal uman EGFR\_TK"*.

Șef DETM

Dr. Vlad Negulescu

---

---