



## **RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE**

### **DCI: AFATINIBUM**

**INDICAȚIE:** monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC), avansat local sau metastazat, cu mutație(i) activatoare a(le) EGFR, netratați anterior cu Receptorul Factorului de Creștere Epidermal (EGFR) TKI.

**Data depunerii dosarului**

**11.07.2019**

**Numărul dosarului:**

**9248**

**PUNCTAJ: 95**



## 1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Afatinibum

1.2. DC: Giotrif 20 mg, 30 mg, 40 mg comprimate filmate

1.3 Cod ATC: L01XE13

1.4 Data eliberării APP: 25.09.2013

1.5. Deținătorul de APP: Boehringer Ingelheim International GMBH reprezentat prin Boehringer Ingelheim RCV GmbH & CO KG Viena Sucursala București

1.6. Tip DCI: cunoscut

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

Forma farmaceutică	Comprimat filmat
Concentrație	20mg, 30mg, 40 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	Cutie cu blist. PVC/PVDC perforat pentru eliberarea unei cantități dozate conținând 28 x 1 comprimate filmate

1.8. Preț conform O.M.S. nr. 1468/2018 actualizat :

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	
Giotrif 20 mg	8691.57 lei
Giotrif 30 mg	8691.57 lei
Giotrif 40 mg	8691.57 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	
Giotrif 20 mg	310.41 lei
Giotrif 30 mg	310.41 lei
Giotrif 40 mg	310.41 lei

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP-ului Giotrif :

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC), avansat local sau metastazat, cu mutație(i) activatoare a(le) EGFR, netratați anterior cu Receptorul Factorului de Creștere Epidermal (EGFR) TKI	Doza zilnică recomandată este de 40 mg o dată pe zi.  Poate fi luată în considerare o creștere a dozei până la un	Tratamentul cu trebuie continuat până la progresia bolii sau până când nu mai



	maxim de 50 mg/zi la pacienții care tolerează o doză inițială de 40 mg/zi (adică absența diareei, erupției cutanate tranzitorii, stomatitei și a altor reacții adverse de grad CTCAE> 1) în primul ciclu de tratament (21 zile pentru NSCLC pozitiv la mutația EGFR și 28 zile pentru NSCLC scuamos).	este tolerat de pacient.
--	---	--------------------------

*Alte informații din RCP Giotrif:  
Grupe speciale de pacienți*

#### *Pacienți cu insuficiență renală*

S-a constatat că expunerea la afatinib este crescută la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă. Nu sunt necesare ajustări ale dozei inițiale la pacienții cu insuficiență renală ușoară (RFGe 60-89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), moderată (RFGe 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) sau severă (RFGe 15-29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Pacienții cu insuficiență renală severă (RFGe 15-29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) trebuie monitorizați și se ajustează doza de GIOTRIF, dacă aceasta nu este tolerată. Nu se recomandă tratamentul cu GIOTRIF la pacienții cu RFGe < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> sau la cei care efectuează ședințe de dializă.

#### *Pacienți cu insuficiență hepatică*

Expunerea la afatinib nu se modifică semnificativ la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child Pugh A) sau moderată (Child Pugh B). Nu sunt necesare ajustări ale dozei inițiale la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Acest medicament nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child Pugh C). Nu este recomandat tratamentul la această grupă de pacienți. Copii și adolescenți Nu există date relevante privind utilizarea GIOTRIF la copii și adolescenți în indicația de NSCLC. Prin urmare, nu este recomandat tratamentul cu acest medicament la copii sau adolescenți.

## **2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE**

### **2.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR) – HAS**

Autoritatea de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Franța a publicat pe site-ul oficial raportul de evaluare a medicamentului Giotrif pentru indicația menționată la punctul 1.9. Raportul cuprinde avizul favorabil rambursării acordat la data de 19 februarie 2014 pentru medicamentul evaluat, **beneficiul terapeutic estimat (SMR)** prezentat de medicamentul Giotrif fiind considerat **important** de către experții francezi.




### **Necesitatea terapeutică**

Recomandările profesionale ale Institutului Național al Cancerului (INCa), publicate în septembrie 2010, indică faptul că strategia terapeutică a pacienților cu cancer bronhopulmonar inoperabil trebuie să fie orientat, de la prima linie de tratament, în funcție de prezența sau absența mutației activatoare a EGFR în tumoră.


La pacienții cu celule tumorale fără mutație EGFR, chimioterapia cu compuși pe bază de platină rămâne ca reper. În cazul unei mutații, tratamentul recomandat este un inhibitor al tirozinkinazei. Mutațiile genei EGFR sunt prezente în aproximativ 10% din cazurile de neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici; majoritatea acestor mutații genice exprimă ștergerea exonului 19 sau mutația exonului 21.

Doi inhibitori de tirozinkinază sunt acum indicați ca tratament de primă linie la pacienți cu tumoră cu mutații activatoare a EGFR: gefitinibum și erlotinibum. Până în prezent, interesul inhibitorilor tirozinkinazei a fost stabilit pentru chimioterapia cu compuși pe bază de platină, în principal în ceea ce privește supraviețuirea fără progresie și fără impact demonstrat asupra supraviețuirii generale.

### **Medicamentele comparator, considerate relevante în practica clinică din Franța de către experții francezi au fost:**

 Gefitinibum cu indicația:

- 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.

 Erlotinibum cu indicațiile:

- tratament de primă linie la pacienții cu cancer bronho-pulmonar non-microcelular (NSCLC), local avansat sau metastazat, cu mutații activatoare EGFR.
- tratament de menținere la pacienții cu NSCLC local avansat sau metastazat, cu mutații activatoare ale EGFR și cu boală stabilă după tratamentul chimioterapic de primă linie.
- tratamentul pacienților cu NSCLC local avansat sau metastazat, după eșecul terapeutic al cel puțin unui regim de chimioterapie anterior (pentru acești pacienți nu este necesar să fie determinat statusul mutațional EGFR).

### **Studii analizate de către experții francezi: LUX-Lung 3**





Au fost evaluate eficacitatea și siguranța GIOTRIF ca tratament de primă linie la pacienții cu NSCLC avansat local sau metastazat (stadiul IIIB sau IV), pozitiv pentru mutație EGFR, într-un studiu internațional, randomizat, multicentric, deschis. Pacienții au fost testați pentru prezența a 29 de mutații EGFR diferite, folosind o metoda bazată pe reacția în lanț a polimerazei (PCR) (TheraScreen®: EGFR29 Mutation Kit, Qiagen Manchester Ltd). Pacienții au fost randomizați (2:1) să utilizeze doza de GIOTRIF 40mg administrată oral o dată pe zi sau până la 6 cicluri de pemetrexed/cisplatină. Dintre pacienții randomizați, 65% au fost femei, vârsta medie a fost de 61 de ani, scorul de performanță ECOG inițial a fost 0 (39%) sau 1 (61%), 26% au fost caucazieni și 72% au fost asiatici. 89% dintre pacienții au prezentat mutații EGFR comune (Del19 sau L858R).

Criteriul principal de evaluare a fost supraviețuirea fără progresie a bolii (SFP), evaluată independent; criteriile secundare de evaluare au inclus supraviețuirea generală și rata de răspuns obiectiv. La momentul analizei, pe 14 noiembrie 2013, 176 pacienți (76,5%) din brațul de tratament cu afatinib și 70 pacienți (60,9%) din brațul de tratament cu chimioterapie au prezentat un eveniment care a contribuit la analiza SFP, adică progresia bolii conform determinării prin evaluare centrală independentă sau deces.

### **LUX-Lung 6**

Eficacitatea și siguranța GIOTRIF la pacienții asiatici cu adenocarcinom pulmonar pozitiv pentru mutație EGFR în stadiul IIIB/IV, avansat local sau metastazat au fost evaluate într-un studiu randomizat, multicentric, deschis. Similar cu LUX-Lung3, pacienții cu NSCLC netratați anterior au fost testați pentru prezența mutațiilor EGFR folosind TheraScreen®: Kit pentru mutația EGFR29 (Qiagen Manchester Ltd). Dintre pacienții randomizați, 65% au fost femei, vârsta mediană fiind de 58ani, și toți pacienții au fost de rasă asiatică. Pacienții cu mutații EGFR comune au reprezentat 89% din populația de studiu.

Criteriul principal de evaluare a fost SFP, conform determinării prin evaluare centrală independentă; criteriile secundare de evaluare au inclus SG și RRO. Ambele studii au indicat o îmbunătățire semnificativă a SFP în cazul pacienților pozitivi pentru mutația EGFR tratați cu GIOTRIF, comparativ cu chimioterapia.

### **2.2. ETM bazată pe cost-eficacitate – NICE**

Institutul Național de Excelență în Sănătate și Îngrijiri Medicale din Regatul Unit a publicat pe site-ul propriu raportul de evaluare a medicamentului Afatinib publicat în data de 23 aprilie 2014.



În raportul NICE medicamentul Afatinib **este recomandat** ca opțiune terapeutică pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC), avansat local sau metastazat, cu mutație(i) activatoare a(le) EGFR, netratați anterior cu Receptorul Factorului de Creștere Epidermal (EGFR) TKI .

### **2.3. ETM bazată pe cost-eficacitate – SMC**

Raportul de evaluare publicat pe site-ul autorității competente în domeniul tehnologiilor medicale din Scoția având nr.920/13 publicat în data de 8 noiembrie 2013 prezintă **avizul favorabil rambursării** pentru medicamentul Afatinib având indicația menționată la punctul 1.9.

### **2.4. ETM bazată pe cost-eficacitate – IQWiG**

Raportul de evaluare a medicamentului Afatinib având indicația menționată la punctul 1.9 a fost publicat pe site-ul Institutului pentru Calitate și Eficiență în Sănătate (IQWiG) din Germania, fiind datat pe 13 februarie 2014. Conform acestuia, s-a acordat aviz pozitiv **fără restricții fata de RCP** prezentat de medicamentul Afatinibum.

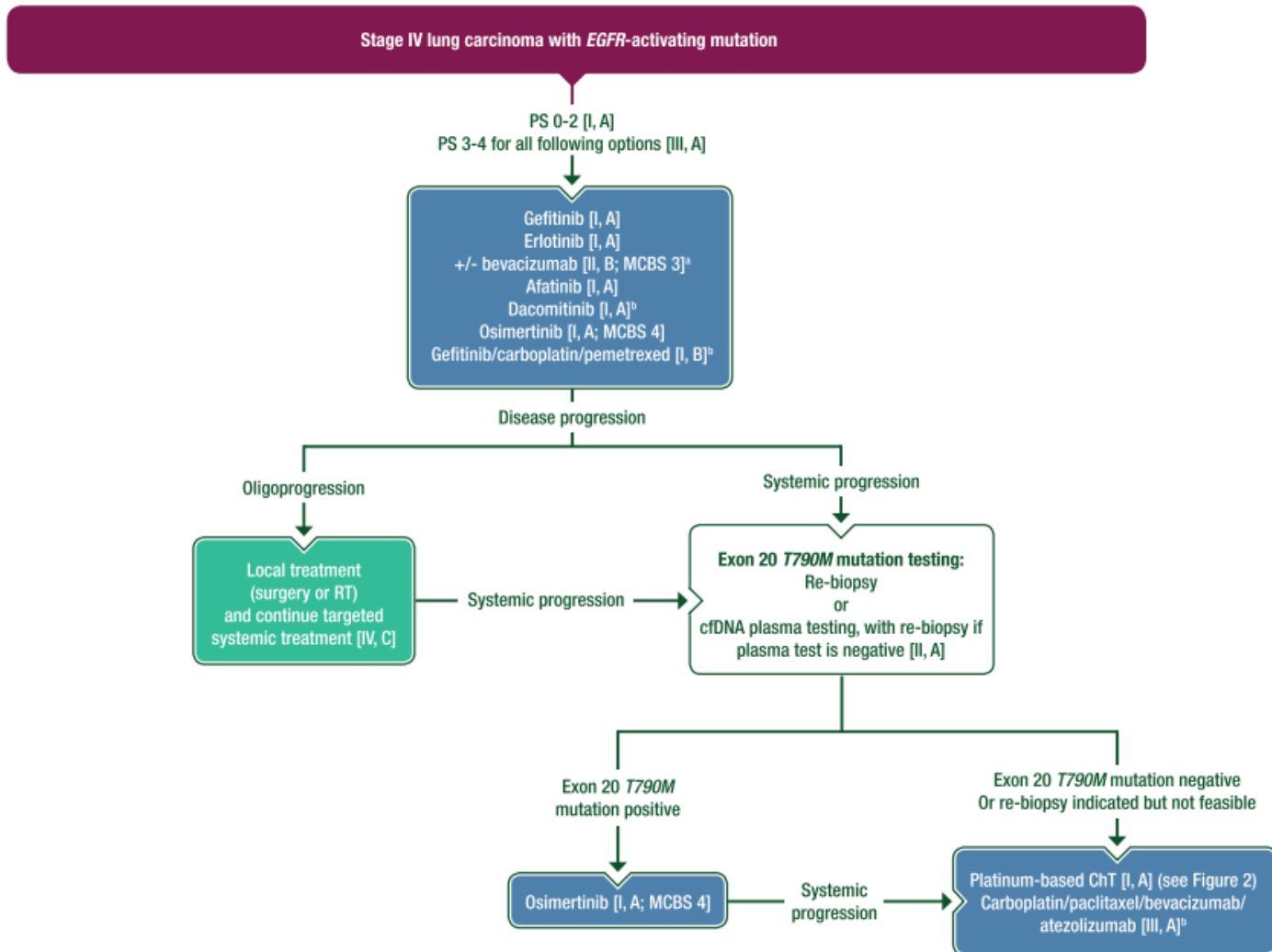
### **2.5. ETM bazată pe cost-eficacitate - G-BA**

Raportul Comitetului Federal Comun nu a publicat pe site-ul oficial german privind evaluarea medicamentului Afatinibum pentru indicația precizată la punctul 1.9.

## **RECOMANDĂRILE GHIDULUI EUROPEAN DE ONCOLOGIE (ESMO)**

Ghidul ESMO propune urmatorul algoritm terapeutic care poate fi folosit la pacienții cu mutație activatoare EGFR:





Treatment algorithm for stage IV lung carcinoma with EGFR-activating mutation. <sup>a</sup>MCBS score for the combination of bevacizumab with gefitinib or erlotinib. <sup>b</sup>Not EMA-approved. cfDNA, cell-free DNA; ChT, chemotherapy; EGFR, epidermal growth factor receptor; EMA, European Medicines Agency; MCBS, ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale; PS, performance status; RT, radiotherapy.

### 3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Conform declarației pe propria răspundere a DAPP, medicamentul cu DCI Afatinib este compensat în 10 state membre ale Uniunii Europene. Acestea sunt: Danemarca, Germania, Franța, Olanda, Suedia, Marea Britanie, Finlanda, Belgia, Slovacia, Spania.

### 4. DATE PRIVIND COSTURILE MEDICAMENTULUI

Solicitantul a propus drept comparator relevant Tagrisso (DCI Osimertinibum), conform OMS 861/2014 actualizat. 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, 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 oncologie.*

Conform OMS 1301/500/2008 cu modificările și completările ulterioare DCI Osimertinib introdus prin O. nr. 846/818/2017 la data de 27 iulie 2017 este rambursat pentru indicațiile „*tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) local avansat sau metastazat, cu mutații activatoare ale receptorului pentru factorul de creștere epidermal (EGFR)*” și „*tratamentul pacienților adulți cu NSCLC local avansat sau metastazat, cu mutație pozitivă T790M a EGFR*”.

Osimertinibum respectă astfel condițiile prevăzute în OMS 861/2014 actualizat privind definiția comparatorului.

Conform O.M.S 487/2017, costul/Doza zilnică recomandată (DDD anuale) se face pentru aceeași concentrație, formă farmaceutică sau cale de administrare a DCI, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele pentru componentele combinației fixe, suma costurilor/DDD anuale ale componentelor luate separat se face la nivelul medicamentelor generice cu cele mai mici prețuri cu amănuntul maximal cu TVA prezente în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării.

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

#### **Calculul costului terapiei cu DCI Osimertinibum (DC Tagrisso)**

Tagrisso 40 mg comprimate filmate (ASTRAZENECA AB – SUEDIA) este comercializat în cutie cu blistere perforate unidoză Al/Al x 28 x 1 (4 blistere) , care are un preț cu amănuntul maximal cu TVA conform CaNaMed de 28051.84 lei.

Conform RCP, doza recomandată este de 80 mg osimertinib o dată pe zi până la progresia bolii sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

Costul anual al terapiei cu DCI Osimertinibum 40 mg este **731.350,50 Lei** (1001.85.x2x365 zile=731.350,50 lei).

Tagrisso 80 mg comprimate filmate (ASTRAZENECA AB – SUEDIA) este comercializat în cutie cu blistere perforate unidoză Al/Al x 28 x 1 (4 blistere) , care are un preț cu amănuntul maximal cu TVA conform CaNaMed de 28051.84 lei.





Conform RCP Tagrisso, doza recomandată este de 80 mg o dată pe zi până la progresia bolii sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

Costul anual al terapiei cu DCI Osimertinibum 80 mg este **365.675,25 lei** (1001.85x365 zile=365.675,25 lei).

#### **Calculul costului terapiei cu DCI Afatinibum (DC Giotrif)**

Giotrif 40 mg comprimate filmate ( *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH – GERMANIA*) este comercializat in cutie cu blistere PVC/PVDC perforat pentru eliberarea unei cantități dozate conținând 28x1 comprimate filmate. Conform RCP Giotrif doza zilnică recomandată este de 40 mg o dată pe zi.

Costul anual al terapiei cu DCI Afatinibum 40 mg este **113.299,65 Lei** (310,41x365 zile=113299,65).

Costul anual al terapiei cu DCI Afatinibum 20 mg este **226.599,3 lei** (310,41x2x365 zile=226.599,3 lei).

Giotrif generează economii bugetare cu peste 5% față de comparator.

#### **5. PUNCTAJ**

<b>CRITERII DE EVALUARE</b>	<b>PUNCTAJ</b>
<b>1.ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)</b>	
<b>1.1 HAS – Beneficiu terapeutic important</b>	<b>15</b>
<b>2.ETM bazată pe cost-eficacitate</b>	
<b>2.1. NICE - raport publicat, fără restricții fata de RCP</b>	<b>15</b>
<b>2.2. SMC - aviz pozitiv, recomandă rambursarea pentru indicația menționată la punctul 1.9.</b>	
<b>2.3. IQWIG/G-BA - aviz pozitiv, fără restricții fata de RCP</b>	<b>15</b>
<b>3.Statutul de compensare al DCI Afatinibum în statele membre ale UE 10 - țări</b>	<b>20</b>
<b>4.Costurile terapiei</b>	
<b>Impactul bugetar negativ</b>	<b>30</b>
<b>TOTAL PUNCTAJ</b>	<b>95 puncte</b>



**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII**  
**AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI**  
**SI A DISPOZITIVELOR MEDICALE**  
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București  
Tel: +4021-317.11.15  
Fax: +4021-316.34.97  
[www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## 6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI Afatinibum** întrunește punctajul de **admitere necondiționată** 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.*

*Raport finalizat in data de: 12.06.2020*

**Director DETM**  
**Dr. Farm Pr. Felicia Ciulu-Costinescu**