



## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

**DCI: EVEROLIMUS**

**INDICAȚIA: tratamentul tumorilor neuroendocrine, nefuncționale, nerezectabile sau metastatice, bine diferențiate (de gradul 1 sau gradul 2), de origine gastro-intestinală sau pulmonară, la adulți cu boală progresivă**

**Data depunerii dosarului**

**08.02.2018**

**Numărul dosarului**

**801**

**Punctaj: 85**



## 1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Everolimus  
1.2. DC: Afinitor 5 mg si 10 mg  
1.3 Cod ATC: L01XE10  
1.4. Data eliberării APP: 03 august 2009  
1.5. Deținătorul APP: Novartis Europharm Limited-reprezentată prin Novartis Pharma Servicies România SRL  
1.6. Tip DCI: cunoscut  
1.7. Forma farmaceutica, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	comprimate
Concentrația	10 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	cutie x 3 blistere Al/ PA/PVC /Al x10 comprimate

Forma farmaceutică	comprimate
Concentrația	5 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	cutie x 3 blistere Al/ PA/PVC /Al x10 comprimate

- 1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 1468 din 21 noiembrie 2018 :

Prețul cu amănuntul pe ambalaj Afinitor 5 mg	10113.55 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică Afinitor 5 mg	337.11 lei
Prețul cu amănuntul pe ambalaj Afinitor 10 mg	14297.96 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică Afinitor 10mg	476.59 lei



1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Afinitor :

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului conform RCP
<b>Afinitor este indicat pentru tratamentul tumorilor neuroendocrine, nefuncționale, nerezectabile sau metastatice, bine diferențiate (de gradul 1 sau gradul 2), de origine gastro-intestinală sau pulmonară, la adulți cu boală progresivă</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 10 mg o dată pe zi</li></ul>	Tratamentul trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

*Insuficiență hepatică*

Siguranța, tolerabilitatea și farmacocinetica everolimus au fost evaluate în cadrul a două studii în care s-a administrat o doză orală unică de Afinitor comprimate la 8 și 34 de subiecți cu funcție hepatică modificată comparativ cu subiecți cu funcție hepatică normală.

În primul studiu, ASC medie a everolimus la 8 pacienți cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh B) a fost de două ori mai mare decât cea a 8 pacienți cu funcție hepatică normală.

În al doilea studiu efectuat la 34 pacienți cu funcție hepatică afectată diferit comparativ cu subiecții normali, a avut loc o creștere de 1,6 ori, 3,3 ori și 3,6 ori a expunerii (și anume ASC<sub>0-inf</sub>) la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh A), moderată (Child-Pugh B), respectiv severă (Child-Pugh C).

Simulările privind farmacocinetica dozelor multiple susțin recomandările privind dozarea la subiecții cu insuficiență hepatică în funcție de status-ul Child-Pugh. Pe baza rezultatelor din cadrul celor două studii, ajustarea dozei se recomandă la pacienții cu insuficiență hepatică .

*Insuficiență renală*

Într-o analiză de farmacocinetică populațională la 170 pacienți cu tumori solide în stadiu avansat, nu s-a detectat nici o influență semnificativă a clearance-ului creatininei (25-178 ml/min.) asupra raportului Cl/F al everolimus. Insuficiența renală post-transplant (interval al clearance-ului creatininei de 11-107 ml/min.) nu a afectat farmacocinetica everolimus la pacienții cu transplant.

*Pacienți vârstnici*

În cadrul unei evaluări farmacocinetice populaționale la pacienți cu cancer, nu s-a detectat nici o influență semnificativă a vârstei (27-85 ani) asupra clearance-ului oral al everolimus.

*Etnie*

Clearance-ul oral (Cl/F) este similar la pacienți cu cancer niponi și caucazieni cu funcții hepatice similare. Pe baza analizei farmacocineticii populaționale, Cl/F este, în medie, cu 20% mai mare la pacienți cu transplant de culoare.



## 2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

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

Afinitor a fost evaluată de către Comisia de Transparența din cadrul HAS, iar raportul de evaluare a fost publicat în data de 05 iulie 2017.

Comisia a concluzionat că:

**-Beneficiul terapeutic estimat (SMR )** prezentat de medicamentul Afinitor este **important** în indicația:  
„ tumorilor neuroendocrine, nefuncționale, nerezecabile sau metastatice, bine diferențiate (de gradul 1 sau gradul 2), de origine gastro-intestinală sau pulmonară, la adulți cu boală progresivă”.

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

Nu are raport de evaluare.

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

Afinitor a fost evaluat de către The Scottish Medicines Consortium (SMC),iar raportul (1215/17) a fost publicat în data de 13 ianuarie 2017.

Medicamentul cu DCI everolimus este acceptat **fără restricții** pentru utilizarea în cadrul NHS Scoția pentru tratamentul tumorilor neuroendocrine, nefuncționale, nerezecabile sau metastatice, bine diferențiate (de gradul 1 sau gradul 2), de origine gastro-intestinală sau pulmonară, la adulți cu boală progresivă.

### 2.4 ETM bazată pe cost-eficacitate – IQWIG si G-BA

Nu a fost evaluat.

## 3 . RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN TARILE UNIUNII EUROPENE

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că DCI Everolimus este rambursat în 15 de state membre ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Cehia, Cipru, Danemarca, Grecia, Germania, Irlanda, Italia, Marea Britanie, Olanda, Portugalia, Slovacia, Slovenia, Suedia.

#### 4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

Compania care deține autorizația de punere pe piață pentru medicamentul Everolimus a solicitat evaluarea acestei tehnologii medicale conform criteriilor aprobate pentru *DCI-urile utilizate în tratamentul bolilor rare sau a stadiilor evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică*, publicate conform OMS 487/2017.

##### **4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, generice care nu au DCI compensată în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 12 luni**

Conform recomandărilor ghidului ESMO 2012 "Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumours": ESMO Clinical Practice Guidelines" pentru indicația "tumori neuroendocrine, nefuncționale, nerezecabile sau metastatice, bine diferențiate (de gradul 1 sau gradul 2), de origine gastro-intestinală sau pulmonară, la adulți cu boala progresivă", singura alternativă terapeutică până la apariția DCI Everolimus era reprezentată de temozolomida în monoterapie sau în combinație cu cabecitabină. Aceste opțiuni terapeutice nu sunt compensate în România în prezent.

Conform unui articol publicat în revista Cancer Management and Research, în anul 2018 de către Da Man, Jingjing Wu și colaboratorii (Prognosis of patients with neuroendocrine tumor: a SEER database analysis), se precizează că durata medie de supraviețuire a fost de 41 de luni. Ratele de supraviețuire sunt semnificativ diferite în funcție de localizarea tumorii primare ( $P < 0,001$ ); de exemplu, pentru pacienții cu tumori neuroendocrine cu localizare în rect rata de supraviețuire la 5 ani a fost de 55,7%, în timp ce cei cu tumori neuroendocrine cu localizare în pancreas au avut o rată de supraviețuire la 5 ani de 22,7%, cea mai scurtă dintre toate localizările ( $P < 0,001$ ).

În cazul tumorilor neuroendocrine localizate, mediana supraviețuirii globale a variat de la 27 de luni pentru tumorile neuroendocrine de pancreas la 66 de luni pentru tumorile neuroendocrine de rect.

Tumorile neuroendocrine de stomac au avut cea mai nefavorabilă mediană a supraviețuirii globale (22 luni), în timp ce intestinul subțire are cel mai bună mediană a supraviețuirii globale (50 de luni).

Dintre pacienții aflați în stadiul avansat/metastazat, cei cu tumori neuroendocrine de intestin subțire au avut cea mai bună mediană a supraviețuirii globale, 40 de luni, iar cei cu tumori neuroendocrine de plămâni / bronhii au avut cea mai nefavorabilă mediană a supraviețuirii globale, și anume 5 luni.

Alte date din literatura de specialitate atestă că durata mediană de supraviețuire a fost de 2 ani pentru pacienții cu tumori neuroendocrine pancreatice metastazice și 4,7 ani pentru pacienții cu tumori neuroendocrine metastatice ale intestinului subțire. Conform articolului "Clinical Presentation, Recurrence, and Survival in Patients with

Neuroendocrine Tumors: Results from a Prospective Institutional Database”, publicat în anul 2013, de Monica Ter-Minassian și colaboratorii, se menționează că în unele studii clinice s-au raportat durate medii de supraviețuire de peste 10 ani pentru pacienții cu tumori neuroendocrine metastatice de intestin subțire.

Se apreciază că pentru pacienții cu tumori neuroendocrine, nefuncționale, nerezecabile sau metastatice, bine diferențiate (de gradul 1 sau gradul 2), de origine pulmonară, la adulți cu boală progresivă, speranța medie de supraviețuire este sub 12 luni, iar medicamentul everolimus, raportat la alternativele terapeutice rambursate actual în România, este singura alternativă terapeutică.

Conform datelor din literatura de specialitate, se apreciază că pentru pacienții cu tumori neuroendocrine, nefuncționale, nerezecabile sau metastatice, bine diferențiate (de gradul 1 sau gradul 2), de origine gastro-intestinală, la adulți cu boală progresivă, speranța medie de supraviețuire este mai mare de 12 luni.

**4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, generice care nu au DCI compensată în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică pentru care tratamentul crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni.**

Studiul RADIANT-4 un studiu randomizat, dublu-orb, multicentric, de fază III, privind Afinitor plus tratament optim de susținere (TOS) comparativ cu placebo plus TOS a fost efectuat la pacienți cu tumori neuroendocrine, nefuncționale, bine diferențiate (gradul 1 sau 2), avansate, de origine gastro-intestinală sau pulmonară, fără antecedente de simptome active aferente sindromului carcinoid sau fără simptome active ale acestuia.

Criteriul final primar al studiului a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFB) evaluată pe baza criteriilor de evaluare a răspunsului la tumorile solide (RECIST), pe baza unei evaluări radiologice independente. Analiza SFB s-a bazat pe evaluarea locală de către investigator. Criteriile finale secundare au inclus supraviețuirea totală (ST), rata totală de răspuns, nivelul de control al bolii, siguranță, modificarea calității vieții (FACT-G) și timpul până la deteriorarea status-ului performanței conform Organizației Mondiale a Sănătății (SP OMS).

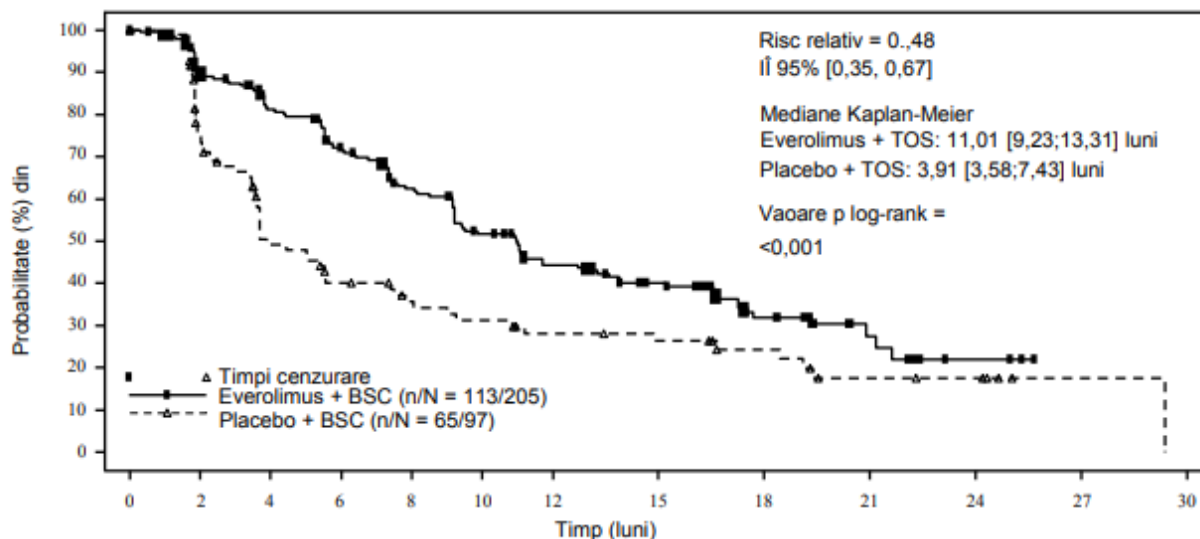
Un total de 302 pacienți au fost randomizați în raport de 2:1 pentru a li se administra fie everolimus (10 mg zilnic) (n=205), fie placebo (n=97). Datele demografice și caracteristicile bolii au fost, în general, echilibrate (vârsta mediană 63 ani [interval 22 până la 86], 76% caucazieni, antecedente de administrare a analogilor somatostatinei [ASS]). Durata mediană a tratamentului în regim orb a fost de 40,4 săptămâni pentru pacienții cărora li s-a administrat Afinitor și 19,6 săptămâni pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo. Pacienții din brațul de tratament în care s-a administrat placebo nu au trecut la everolimus la momentul progresiei bolii.

Rezultatele privind eficacitatea pentru criteriul final primar au fost obținute din analiza finală a SFP (vezi Tabelul 1 și Figura 1).

Tabelul 1 RADIANT-4-Rezultate privind supraviețuirea fără progresia bolii

Populație	Afinitor n=205	Placebo n=97	Risc relativ (Î 95%)	Valoare p <sup>a</sup>
<b>Supraviețuire mediană fără progresia bolii (luni) (Î 95%)</b>				
Interpretare radiologică independentă	11,01 (9,2, 13,3)	3,91 (3,6, 7,4)	0,48 (0,35, 0,67)	<0,0001
Interpretarea radiologică a investigatorului	13,96 (11,2, 17,7)	5,45 (3,7, 7,4)	0,39 (0,28, 0,54)	<0,0001
<sup>a</sup> Valoare p unilaterală din testul log-rank stratificat				

**Figura 1.** RADIANT-4- Curbe Kaplan-Meier privind supraviețuirea fără progresie a bolii ( evaluarea radiologică independentă)



Nr. de pacienți care încă prezintă risc

Timp (luni)	0	2	4	6	8	10	12	15	18	21	24	27	30
Everolimus	205	168	145	124	101	81	65	52	26	10	3	0	0
Placebo	97	65	39	30	24	21	17	15	11	6	5	1	0

În cadrul studiului clinic Radiant-4, Everolimus a fost asociat cu o reducere de 52% a riscului estimat de progresie sau deces (raport de risc [HR], 0,48; IC 95%, 0,35–0,67; p <0,00001). Deși statistic nu este semnificativ, a fost observată o tendință către supraviețuirea îmbunătățită în prima analiză de supraviețuire generală intermediară pre-planificată (HR, 0,64; IC 95%: 0,40-1,05; p=0,037; limita pentru semnificația statistică a fost 0,0002).

Raportându-ne la parametrul supraviețuire mediană fără progresia bolii, conform rezultatelor studiilor Radiant menționate în Tabelul 1 supraviețuirea mediană fără progresia bolii la pacienții tratați cu Afinitor a fost de 11,01 luni fata de pacienții cărora li s-a administrat tratament placebo 3,91 luni, efectul fiind semnificativ statistic.

Prin urmare DCI Everolimus este singura alternativă terapeutică țintită pentru tratamentul pacienților adulți cu tumori neuroendocrine, nefuncționale, nerezecabile sau metastatice, bine diferențiate (de gradul 1 sau gradul 2), de



origine gastro-intestinală sau pulmonară, la adulți cu boală progresivă, care crește supraviețuirea medie fără progresia bolii cu minim 3 luni.

**4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, generice care nu au DCI compensată în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, pentru tratamentul bolilor rare nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului.**

Datele de incidență ale tumorilor neuroendocrine sunt conform ghidului de tratament ESMO pentru tumori neuroendocrine de origine gastrică 0,30 pacienți și respectiv pentru tumori neuroendocrine de origine pulmonară 1,57 pacienți la 100.000 locuitori.

În conformitate cu definiția adoptată de EMA un medicament este destinat tratamentului unei boli rare (destinație orfană) ” dacă este utilizat pentru tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului [...] ”. Și ordinul 861/2014 cu completările și modificările ulterioare, definește ” DCI pentru boli rare – [...] DCI care nu au avut statut de medicamente orfane utilizate pentru tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului”. În plus, pentru aceste boli nu există nicio metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu semnificativ celor care suferă de această afecțiune.

Conform site-ului [www.orphanet.com](http://www.orphanet.com), portalul de referință în Europa pentru bolile rare și medicamentele orfane, portal finanțat inclusiv de Uniunea Europeană, tumorile neuroendocrine de origine gastro-intestinală sau pulmonară **sunt incluse pe lista bolilor rare**. Link-ul către ultimul raport (Lista bolilor rare, ianuarie 2019) întocmit de orphanet:

[https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/List\\_of\\_rare\\_diseases\\_in\\_alphabetical\\_order.pdf](https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/List_of_rare_diseases_in_alphabetical_order.pdf).

În acest raport (Lista bolilor rare, ianuarie 2019), ca și în clasificarea disponibilă la [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search\\_Simple.php?lng=EN](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search_Simple.php?lng=EN), tumorile neuroendocrine de origine gastro-intestinală sau pulmonară sunt clasificate ca și boli rare.

## 5. PUNCTAJ OBTINUT

Criterii de evaluare		Punctaj
<b>1.</b>	<b>ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)</b>	
<b>1.1.</b>	<b>HAS – BT 1-Beneficiu terapeutic important în indicația evaluată</b>	<b>15</b>





<b>2. ETM bazată pe cost-eficacitate</b>	
<b>2.1. NICE/SMC - aviz pozitiv, recomandă rambursarea fără restricții față de RCP</b>	<b>15</b>
<b>2.2. IQWIG – nu a fost evaluat</b>	<b>0</b>
<b>2.3. G-BA – nu a fost evaluat</b>	<b>0</b>
<b>3. Statutul de compensare al DCI Everolimus în statele membre ale UE – 15 țări</b>	<b>25</b>
<b>4. Stadiul evolutiv al patologiei</b>	
<b>4.1. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 12 luni</b>	<b>10</b>
<b>4.2. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică pentru care tratamentul crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni</b>	<b>10</b>
<b>4.3. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai multe de 5 din 10 000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului</b>	<b>10</b>
<b>TOTAL PUNCTAJ</b>	<b>85 puncte</b>

## 6. PRECIZARI DETM

Comisia de contestații întrunită la data de 12.05.2020 a admis Contestația DAPP și a recomandat refacerea raportului de evaluare precum și acordarea de 10 puncte pentru subpunctul 4.1.

Admiterea contestației nr. 801C/23.09.2019 a fost justificată de faptul că indicația trebuie evaluată ca fiind una singură, indiferent de punctul de plecare al tumorii, astfel încât nici o altă instituție internațională nu a separat ca nefiind vorba despre două indicații diferite. Mai mult, datele din studiul RADIANT IV, cel care a stat la baza obținerii deciziei EMA de Acordare a Autorizației de Punere pe Piață trebuiau cu precădere luate în considerare în calcularea punctajului în vederea includerii în *Lista*. În contextul indicației menționate la pct 1.9 criteriul de supraviețuire care trebuie analizat este supraviețuirea fără progresia bolii, care, conform evaluării independente din studiul RADIANT IV, este de 11,02 luni.

## 7. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Everolimus pentru indicația: „ tratamentul tumorilor neuroendocrine, nefuncționale, neresectabile sau metastatice, bine diferențiate (de gradul 1 sau gradul 2), de origine gastro-intestinală sau pulmonară, la adulți cu boală progresivă”, 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.



## 7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Everolimus pentru indicația: „tratamentul tumorilor neuroendocrine, nefuncționale, nerezecabile sau metastatice, bine diferențiate (de gradul 1 sau gradul 2), de origine gastro-intestinală sau pulmonară, la adulți cu boală progresivă”.

*Raport finalizat la data de 25.05.2020*



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