



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

DCI: BEVACIZUMABUM

INDICAȚII:

- În asociere cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom metastazat de colon sau rect
- În asociere cu paclitaxel este indicat pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu neoplasm mamar metastazat. Pentru informații suplimentare referitoare la statusul receptorului factorului de creștere epidermal uman (HER2)
- În asociere cu chimioterapie cu săruri de platină, este indicat pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici, diferit de tipul histologic cu celule predominant scuamoase, avansat inoperabil, metastazat sau recurrent
- În asociere cu interferon alfa-2a este indicat pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu neoplasm renal avansat și/sau metastazat

SOLICITARE:

Modificarea notării cu 4 **** și notarea cu 3***



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: BEVACIZUMABUM

1.2. DC: AVASTIN

1.3 Cod ATC: L01XC07

1.4 Deținătorul de APP: Roche Registration Ltd.-Marea Britanie

1.5 Tip DCI: cunoscut

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

Forma farmaceutică	Concentrat pentru soluție perfuzabilă
Concentrația	25 mg/ml
Calea de administrare	intravenoasă
Mărimile de ambalaj	Cutie x 1 flacon din sticlă incoloră x 4ml concentrat pentru soluție perfuzabilă Cutie x 1 flacon din sticlă incoloră x 16ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

1.8. Preț (RON) Conform CaNaMed publicat în aprilie 2016

Denumire comercială	Ambalaj al UT	Preț cu amănuntul maximal cu TVA (LEI)	Preț cu amănuntul maximal cu TVA/UT (LEI)
AVASTIN 25mg/ml	4 ml	1270.82	1270.82
AVASTIN 25mg/ml	16 ml	4804.67	4804.67

1.9. Indicațiile terapeutice și dozele de administrare conform RCP Avastin [1]

Indicație terapeutică	Doza zilnică minimă	Doza zilnică maximă	Durata medie a tratamentului conform RCP
1. Bevacizumab, administrat în asociere cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom metastazat de colon sau rect	1. 5mg/kg corp sau 10mg/kg corp la 2 săptămâni	1. 7,5mg/kg corp sau 15mg/kg corp la 3 săptămâni	Tratament cronic continuat până la progresia bolii sau până la înregistrarea unei toxicități inacceptabile
2. Bevacizumab administrat în asociere cu paclitaxel este indicat pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu neoplasm mamar metastazat.	2. 10mg/kg corp la 2 săptămâni	2. 7,5mg/kg corp sau 15mg/kg corp la 3 săptămâni	
3. Bevacizumab administrat în asociere cu chimioterapie cu săruri de platină, este indicat pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici, diferit de tipul histologic cu celule predominant scuamoase, avansat inoperabil, metastazat sau recurent	3. 7,5mg/kg corp la 3 săptămâni	3. 15mg/kg corp la 3 săptămâni	
4. Bevacizumab administrat în asociere cu interferon alfa-2a este indicat pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu neoplasm renal avansat și/sau metastazat	4. 10mg/kg corp la 2 săptămâni	4. 10mg/kg corp la 2 săptămâni	



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

Conform recomandărilor din OMS/CNAS 1301/500/2008 [2] revizuit, în vigoare din 16 noiembrie 2015, se fac precizări privind continuarea tratamentului cu bevacizumab în următoarele indicații:

- cancer colorectal, tratamentul cu bevacizumab se va continua până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă, chiar dacă citostaticele la care s-a asociat au fost oprite (ex.: răspuns complet, reacții adverse specific citostaticelor),
- cancer renal tratamentul cu bevacizumab se va continua până la progresia bolii chiar dacă interferonul la care s-a asociat a fost oprit (ex.: răspuns complet, reacții adverse specifice interferon-alfa).

1.10 – Compensare actuală în baza:

- HG 720/2008: Sublista C secțiunea C2 PNS 3- Programul Național de Oncologie compensare 100% din prețul de referință, poziția 42
- Ordinului MS și CNAS 1301/500/2008, pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute 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, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008*, cu modificările și completările ulterioare

2. CRITERII DE EMITERE A DECIZIEI PENTRU ELIMINAREA/ADĂUGAREA NOTĂRII CU (*), (**), (***) SAU (****):

Conform OMS 861/2014, anexa 2, lit. B, pct.7, criteriile în baza cărora se poate realiza modificarea notării cu [*] a unui DCI deja compensat sunt:

- 2.1.** Medicamente corespunzătoare unor DCI-uri deja compensate și considerate standard terapeutic (prima linie de tratament) în Ghidurile europene și internaționale în vigoare;
- 2.2.** Medicamente corespunzătoare unor DCI-uri deja compensate care se adresează unei patologii extrem de grave (amenințătoare de viață/supraviețuire limitată);
- 2.3.** Medicamente corespunzătoare unor DCI-uri deja compensate la care a expirat perioada de protecție a patentului și a fost înregistrat un generic sau un biosimilar;
- 2.4.** Încheierea de contracte de tip cost-volum, cost – volum – rezultat pentru facilitarea accesului rapid al pacienților la alternative de tratament (stabilirea profilului pacientului țintă, stabilirea numărului maxim de pacienți care pot fi tratați și perioada pentru care se asigură tratamentul).



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

2.1 Medicamente corespunzătoare unor DCI-uri deja compensate și considerate standard terapeutic (prima linie de tratament) în Ghidurile europene și internaționale în vigoare

Carcinom metastazat de colon sau rect

Conform Ghidului european pentru Managementul pacienților cu neoplasm colorectal metastatic, publicat în anul 2016 [3], prima linie de tratament sistemic este reprezentată de:

- agenți biologici (nivel de evidență I, grad de recomandare A),
- anticorpi monoclonali inhibitori ai factorului de creștere endotelial vascular (FCEV): **bevacizumabum** în asociere cu - dubletele citotoxice FOLFOX/CAPOX/FOLFIRI,
 - tripletul citotoxic FOLFOXIRI, pentru pacienți la care se urmărește citoreducția și la cei care prezintă mutații tumorale BRAF (nivel de evidență II, grad de recomandare B),
 - fluoropirimidină în monoterapie la pacienții care nu pot tolera tratamentul agresiv (nivel de evidență I, grad de recomandare B),
- anticorpi monoclonali inhibitori de tirozin kinază de tipul EGFR (factor de creștere epidermică) în asociere cu FOLFOX/FOLFIRI (nivel de evidență I, grad de recomandare A).

Terapia optimă de menținere este asocierea bevacizumab + fluoropirimidină. Monoterapia cu bevacizumab nu este recomandată (nivel de evidență I, grad de recomandare B). Bevacizumab poate fi administrat și ca terapie de linia a doua la pacienții care nu au urmat acest tratament (nivel de evidență I, grad de recomandare A).

Eficacitatea și siguranța medicamentului Avastin în carcinomul metastazat de colon sau rect, au fost studiate în trei studii clinice randomizate, controlate cu comparator activ în asociere cu chimioterapie de primă linie cu fluoropirimidină [1,7]. S-a observat că adăugarea Avastin la schemele terapeutice uzuale a determinat o creștere semnificativ statistică în supraviețuirea globală, supraviețuirea fără progresie a bolii și rata globală de răspuns. Beneficiul clinic, măsurat prin supraviețuirea globală, a fost observat în toate subgrupurile de pacienți prespecificate, inclusiv în cele definite prin vârstă, sex, status de performanță, localizarea tumorii primare, numărul de organe implicate și durata bolii în stadiul metastatic.

Neoplasm mamar metastazat

În Ghidul european pentru cancerul mamar avansat [4] bevacizumab în asociere cu chimioterapia este recomandat ca tratament de prima sau a doua linie în neoplasmul mamar metastazat. Beneficiul terapeutic prezentat este moderat în termeni de supraviețuire fără progresia bolii și nu a fost demonstrat pentru supraviețuirea globală. Insuficiența datelor predictive a determinat încadrarea bevacizumabului numai ca opțiune de tratament, medicamentul nefiind recomandat decât ca prima sau a doua linie terapeutică (nivel de evidență I, grad de recomandare A).





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 studiile clinice în care bevacizumab a fost administrat pentru tratamentul cancerului mamar a fost observată o îmbunătățire clinic și statistic semnificativă în SFP:

- mediana SFP a înregistrat o creștere de până la 5,6 luni (RR 0,421 ($p < 0,0001$, ÎI 95% 0,343; 0,516)) pentru bevacizumab administrat în asociere cu paclitaxel comparativ cu paclitaxel în monoterapie,
- mediana SFP a crescut la 2,9 luni (RR 0,69 ($p = 0,0002$, ÎI 95% 0,56; 0,84)) pentru bevacizumab+chimioterapie (capecitabină, taxani -paclitaxel, docetaxel-, agenți pe bază de antracicline -doxorubicină/ciclofosamidă, epirubicină/ciclofosamidă, 5-fluorouracil/doxorubicină/ciclofosamidă, 5-fluorouracil/epirubicină/ciclofosamidă) față de chimioterapie + placebo,

Beneficiul clinic al medicamentului Avastin exprimat prin SFP a fost observat la toate subgrupurile studiate [1].

Neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici

Ghidul ESMO [5] privind neoplasmul bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici recomandă utilizarea bevacizumabului ca terapie de primă linie. Rezultatele provenite din două studii clinice randomizate au arătat că bevacizumab determină îmbunătățirea supraviețuirii globale comparativ cu schemele de tratament paclitaxel/carboplatină la pacienții diagnosticați cu cancer bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici care prezintă un status de performanță 0-1 și este administrat, în absența contraindicațiilor, la pacienții eligibili (nivel de evidență I, grad de recomandare A).

Asocierea gemcitabină/cisplatină cu sau fără bevacizumab a determinat o rată obiectivă de răspuns (RR), un avantaj modest în supraviețuirea fără progresia bolii dar niciun beneficiu privind supraviețuirea globală într-un studiu clinic. Rezultatele a două meta-analize au arătat o îmbunătățire semnificativă a RR, SFP și SG pentru bevacizumab în asociere cu chimioterapia cu săruri de platină comparativ cu chimioterapia cu săruri de platină la pacienții eligibili. Conform datelor obținute în urma unei analize retrospective, bevacizumab întârzie apariția metastazelor cerebrale.

Conform rezultatelor obținute în urma unui studiu clinic cu Avastin [1], tratamentul de menținere cu bevacizumab ± pemetrexed, după terapia de inducție de primă linie cu bevacizumab+cisplatină+pemetrexed a determinat un beneficiu în SFP pentru terapia de asociere cu bevacizumab dar nicio ameliorare a SG, deși s-a constatat o tendință de îmbunătățire a SG în urma analizei a 58% dintre evenimentele raportate de 253 pacienți randomizați în studiu.

Neoplasm renal

Bevacizumab (în asociere cu interferon), sunitinib și pazopanib sunt tratamente de primă linie în cancerul renal avansat și/sau metastazat, la pacienții care prezintă prognoză bună sau medie, conform rezultatelor unor studii clinice pivotale prezentate în ghidul european pentru cancerul renal [6]. Medicamentele au determinat îmbunătățirea SFP comparativ cu interferon sau placebo.



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

Asocierea bevacizumab+interferon alfa-2a în tratamentul de primă linie al pacienților cu neoplasm renal în stadiu avansat și/sau metastazat a fost analizată într-un studiu clinic de fază III, randomizat, dublu-orb, proiectat pentru evaluarea eficacității și siguranței administrării medicamentului Avastin.

Obiectivul principal urmărit a fost SG iar OS al studiului clinic a vizat SFP [1]. Informațiile obținute au demonstrat că asocierea Avastin la terapia cu IFN alfa-2a a crescut semnificativ SFP și rata de răspuns obiectiv a tumorii. Rezultatele au fost confirmate printr-o analiză radiologică independentă. Cu toate acestea, creșterea cu 2 luni a supraviețuirii globale nu a fost semnificativă (RR = 0,91). La un procent mare de pacienți (aproximativ 63% interferon/placebo; 55% Avastin/interferon) a fost administrată o varietate de tratamente antineoplazice nespecificate după închiderea studiului clinic, incluzând medicamente antineoplazice, care pot influența analiza supraviețuirii globale.

2.2. Medicamente corespunzătoare unor DCI-uri deja compensate care se adresează unei patologii extrem de grave (amenințătoare de viață/supraviețuire limitată)

Carcinom metastazat de colon sau rect

Cancerul metastazat de colon sau rect reprezintă o problemă majoră de sănătate publică fiind predominant în țările vestice unde incidența este aproape dublă comparativ cu țările aflate în dezvoltare [7]. Acolo afectează aproximativ 1 din 20 000 persoane și se situează pe poziția a doua (după cancerul pulmonar) între cele mai comune afecțiuni maligne diagnosticate la bărbați și femei cu aproximativ 334 000 cazuri noi diagnosticate anual distribuite aproape egal între sexe. În anul 2012 au fost raportate 447 000 cazuri noi de cancer de colon sau rect în Europa, 215 000 decese iar la nivel mondial 1,4 cazuri noi și 694 000 decese. Aproape 30% dintre pacienții diagnosticați cu cancer de colon sau rect prezintă boală metastatică (la diagnostic) și 50% dintre cei aflați în stadiul incipient vor prezenta progresia bolii sau metastazare.

În ultimii 10 ani răspunsul clinic pentru pacienții cu carcinom metastazat de colon sau rect s-a îmbunătățit. Astăzi SG pentru pacienții înrolați în studii de fază III, studii observaționale sau înregistrați în programe de tratament este de aproximativ 30 luni, de două ori mai mare comparativ cu valorile de acum 20 de ani.

Neoplasm mamar

Cancerul de sân este cea mai comună formă de neoplasm care se poate dezvolta la femei și prezintă cea mai mare frecvență în Europa de Vest și America de Nord. În anul 2000 erau 350 000 cazuri noi în Europa și 130 000 decese [8]. Această patologie este responsabilă de 26,5% dintre toate cazurile noi din Europa și 17,5% dintre toate cauzele de mortalitate datorate cancerului. Mediana supraviețuirii pentru pacientele cu metastaze la diagnosticare este 2-3 ani, mai puțin de 20% fiind încă în viață după 5 ani [9].



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

Cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici

Anual sunt diagnosticate peste 1 milion de cazuri noi de cancer pulmonar (din care 80% sunt forme de cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici) și aproximativ 1 milion de decese. Reprezintă 13% dintre formele diagnosticate de cancer bat se află pe primul loc ca mortalitate în țările industrializate [10]. Cele mai comune histologii sunt carcinoma al celulelor scuamoase (30-35%), adenocarcinom (40-45%) și cancer cu cellule mari (<10%).

În practica clinică un număr mare de pacienți cu neoplasm pulmonar altul decât cu celule mici sunt diagnosticați într-un stadiu avansat al bolii (aproximativ 30% local avansat și 40% metastazat) iar 25-30% într-un stadiu incipient. Patologia are o prognoză slabă. Rata supraviețuirii pentru 5 ani este de numai 15%.

Cercetarea din ultimele decenii a demonstrat că tratamentul chimioterapic în asociere cu alte opțiuni terapeutice inovatoare este foarte importantă în NSCLC.

Cancer renal avansat

Cancerul renal este un adenocarcinom din cortexul renal care reprezintă aproximativ 2% din tumorile solide și 90-95% din cele din tumorile care provin din rinichi. Tumora cu celule clare este responsabilă de 75-80% dintre cazurile de carcinom renal. Incidența (11,04 și respectiv 5,04 per 100 000) și rata de mortalitate (5,4 și 2,4 per 100 000) în cancerul renal în Europa sunt aproape duble la bărbați comparativ cu femeile [11].

Prognoza pacienților cu patologie metastatică este de obicei slabă chiar și după rezecția chirurgicală primară și metastatică. Supraviețuirea pe 5 ani a pacienților cu patologie metastatică variază între 5 și 15%.

Tratamentele convenționale hormonale și chimioterapice prezintă un efect redus cu rate de răspuns relativ mici, între 4 și 6%. Rezistența poate fi determinată de exprimarea unui transportator multidrog rezistent din celulele tubului proximal.

Cu toate că sunt disponibili compuși noi, managementul pacienților cu neoplasm renal metastazat rămâne încă o provocare majoră în terapie și subliniază necesitatea medicală crescută pentru noi alternative terapeutice în această indicație. În prezent supraviețuirea pe termen lung pentru pacienții cu cancer renal metastazat rămâne modestă și este influențată de eficiența asocierii noilor terapii cu tratamentele standard.

2.3 Medicamente corespunzătoare unor DCI-uri deja compensate la care a expirat perioada de protecție a patentului și a fost înregistrat un generic sau un biosimilar

Nu este cazul.

2.4. Încheierea de contracte de tip cost-volum, cost – volum – rezultat pentru facilitarea accesului rapid al pacienților la alternative de tratament

Nu este cazul.



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

3. COSTUL TERAPIEI

Calculul costului terapiei cu BEVACIZUMAB (DC AVASTIN)

Avastin (Roche Registration Limited, Marea Britanie) este comercializat în cutie x 1 flacon din sticlă incoloră x 4 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 1270,82 lei/UT. Totodată, produsul este comercializat în cutie x 1 flacon din sticlă incoloră x 16 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 4804,67 lei/UT. Fiecare ml de concentrat conține bevacizumab 25 mg. Fiecare flacon a 4 ml conține bevacizumab 100 mg. Fiecare flacon a 16 ml conține bevacizumab 400 mg.

I. Conform RCP, pentru tratarea **carcinomului metastazat de colon sau rect (CmCR)**, doza recomandată de *Avastin* administrată sub formă de perfuzie intravenoasă este fie de 5 mg/kg sau 10 mg/kg greutate corporală, administrată o dată la interval de 2 săptămâni, fie 7,5 mg/kg sau 15 mg/kg greutate corporală administrată o dată la interval de 3 săptămâni. Se recomandă ca tratamentul să fie continuat până la progresia bolii sau până la toxicitate inacceptabilă.

În aceste condiții, avem următoarele variante de tratament:

1. Pentru **doza de 5 mg/kg greutate corporală, administrată o dată la interval de 2 săptămâni**, costul terapiei cu *Avastin*, timp de 1 an (52 săptămâni), este de **124.921,42 lei** (4804,67 lei PVA/UT x 1UT x 26).
2. Pentru **doza de 10 mg/kg greutate corporală, administrată o dată la interval de 2 săptămâni**, costul terapiei cu *Avastin*, timp de 1 an (52 săptămâni), este de **224.045,38 lei** [(4804,67 lei PVA/UT x 1UT + 1270,82 lei PVA/UT x 3UT) x 26].
3. Pentru **doza de 7,5 mg/kg greutate corporală, administrată o dată la interval de 3 săptămâni**, costul terapiei cu *Avastin*, timp de 1 an (52 săptămâni), este de **132.233,58 lei** [(4804,67 lei PVA/UT x 1UT + 1270,82 lei PVA/UT x 2UT) x 18].
4. Pentru **doza de 15 mg/kg greutate corporală, administrată o dată la interval de 3 săptămâni**, costul terapiei cu *Avastin*, timp de 1 an (52 săptămâni), este de **241.592,40 lei** [(4804,67 lei PVA/UT x 2UT + 1270,82 lei PVA/UT x 3UT) x 18].

II. Conform RCP, pentru tratarea **neoplasmului mamar metastazat (NMm)**, doza recomandată de *Avastin* este de 10 mg/kg greutate corporală, administrată o dată la interval de 2 săptămâni sau 15 mg/kg greutate corporală, administrată o dată la interval de 3 săptămâni, sub formă de perfuzie intravenoasă. Se recomandă ca tratamentul să fie continuat până la progresia bolii sau până la toxicitate inacceptabilă.

În aceste condiții, avem următoarele variante de tratament:

1. Pentru **doza de 10 mg/kg greutate corporală, administrată o dată la interval de 2 săptămâni**, costul terapiei cu *Avastin*, timp de 1 an (52 săptămâni), este de **224.045,38 lei** [(4804,67 lei PVA/UT x 1UT + 1270,82 lei PVA/UT x 3UT) x 26].
2. Pentru **doza de 15 mg/kg greutate corporală, administrată o dată la interval de 3 săptămâni**, costul terapiei cu *Avastin*, timp de 1 an (52 săptămâni), este de **241.592,40 lei** [(4804,67 lei PVA/UT x 2UT + 1270,82 lei PVA/UT x 3UT) x 18].



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

III. Conform RCP, pentru *neoplasmul bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC)*, avem *tratamentul de primă linie al NSCLC non-scuamos în asociere cu chimioterapie cu săruri de platină*

Avastin se administrează în asociere cu chimioterapie cu săruri de platină timp de până la 6 cicluri terapeutice, după care se administrează *Avastin* în monoterapie până la progresia bolii. Doza recomandată de *Avastin* este de 7,5 mg/kg sau 15 mg/kg greutate corporală, administrată o dată la interval de 3 săptămâni, sub formă de perfuzie intravenoasă. Beneficiul clinic la pacienții cu NSCLC a fost demonstrat atât pentru doze de 7,5 mg/kg cât și pentru doze de 15 mg/kg. Se recomandă ca tratamentul să fie continuat până la progresia bolii sau până la toxicitate inacceptabilă.

În aceste condiții, avem următoarele variante de tratament:

1. Pentru **doza de 7,5 mg/kg greutate corporală, administrată o dată la interval de 3 săptămâni**, costul terapiei cu *Avastin*, timp de 1 an (52 săptămâni), este de **132.233,58 lei** [(4804,67 lei PVA/UT x 1UT + 1270,82 lei PVA/UT x 2UT) x 18].
2. Pentru **doza de 15 mg/kg greutate corporală, administrată o dată la interval de 3 săptămâni**, costul terapiei cu *Avastin*, timp de 1 an (52 săptămâni), este de **241.592,40 lei** [(4804,67 lei PVA/UT x 2UT + 1270,82 lei PVA/UT x 3UT) x 18].

IV. Conform RCP, pentru tratarea *neoplasmului renal în stadiu avansat și/sau metastizat (NRm)*, doza recomandată de *Avastin* este de 10 mg/kg greutate corporală, administrată o dată la interval de 2 săptămâni, sub formă de perfuzie intravenoasă. Se recomandă ca tratamentul să fie continuat până la progresia bolii sau până la toxicitate inacceptabilă.

Costul terapiei cu *Avastin*, timp de 1 an (52 săptămâni), este de **224.045,38 lei** [(4804,67 lei PVA/UT x 1UT + 1270,82 lei PVA/UT x 3UT) x 26].

4. CONCLUZII

Având în vedere cele expuse mai sus, considerăm că DCI Bevacizumabum întrunește criteriile de emitere a deciziei pentru eliminarea/adăugarea notării cu (*), (**),(***) sau (****) a unui DCI deja compensat conform ordinului 861/2014.

5. RECOMANDĂRI

Propunem modificarea Hotărârii Guvernului nr. 720/2008, Sublistei 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 de oncologie, poziția 42 și trecerea DCI Bevacizumab de la (****) la (**).



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

6. Referințe Bibliografice

1. RCP Avastin 25mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, http://www.ema.europa.eu/docs/ro_RO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf,
2. OMS/CNAS nr. 1301/500 din 11 iulie 2008, *Partea I pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute 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*, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 în vigoare, M.Of. Partea I 16.11.2015,
3. Van Cutsem E., *ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer*, *Annals of Oncology* 0: 1–38, 2016,
4. Cardoso F., *ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2)†*, *Annals of Oncology* 00: 1–18, 2014,
5. Novello S. *Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†*, *Annals of Oncology* 27 (Supplement 5): v1–v27, 2016,
6. Escudier B. *Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†*, *Annals of Oncology* 27 (Supplement 5): v58–v68, 2016,
7. EPAR-Scientific Discussion http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000582/WC500029262.pdf,
8. EPAR - SCIENTIFIC DISCUSSION Extension of the indication to include Avastin in combination with paclitaxel for first-line treatment of patients with metastatic breast cancer. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion_-_Variation/human/000582/WC500029265.pdf London, 22 February 2007 Product name: Avastin EMEA/H/C/582/II/08
9. EPAR - SCIENTIFIC DISCUSSION Extension of the indication to include Avastin in combination with paclitaxel for first-line treatment of patients with metastatic breast cancer. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion_-_Variation/human/000582/WC500029265.pdf London, 22 February 2007 Product name: Avastin EMEA/H/C/582/II/08
10. Extension of the indication for first-line treatment of patients with unresectable advanced, metastatic or recurrent non-small cell lung cancer other than predominantly squamous cell histology, in addition to platinum-based chemotherapy. London, 21 August 2007 Product Name: Avastin EMEA/H/C/582/II/09 SCIENTIFIC DISCUSSION http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion_-_Variation/human/000582/WC500029266.pdf,
11. Invented name/Name: Avastin International non-proprietary name/Common name: bevacizumab TYPE II VARIATION: EMEA/H/C/000582/II/0015 Extension of indication to include: Avastin in combination with interferon alfa-2a for first line treatment of patients with advanced and/or metastatic renal cell cancer. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000582/WC500029268.pdf.

Șef DETM

Dr. Vlad Negulescu