



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: CETUXIMABUM

INDICAȚII:

- **Tratamentul pacienților cu cancer colorectal metastatic care prezintă gena RAS de tip sălbatic și care exprimă receptorul pentru factorul de creștere epidermică**
 - în asociere cu chimioterapie pe bază de irinotecan,
 - ca tratament de primă linie, în asociere cu FOLFOX
- **Tratamentul pacienților cu cancer cu celule scuamoase al capului și gâtului în asociere cu radioterapia pentru boala local avansată**

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: CETUXIMABUM

1.2. DC: ERBITUX

1.3. Cod ATC: L01XC06

1.4. Deținătorul de APP: Merck KGAA-Germania

1.5. Tip DCI: cunoscut

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

Forma farmaceutică	soluție perfuzabilă
Concentrația	5 mg/ml
Calea de administrare	intravenoasă
Mărimea ambalajului	Cutie x 1 flacon soluție perfuzabilă

1.7. Preț (RON)

Denumire comercială	Ambalaj al UT	Preț cu amănuntul maximal cu TVA (LEI)	Preț cu amănuntul maximal cu TVA/UT (LEI)
ERBITUX 5mg/ml	-	834.32	834.32

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

Indicație terapeutică	Doza zilnică minimă	Doza zilnică maximă	Durata medie a tratamentului conform RCP
<p>1. Erbitux este indicat pentru tratamentul pacienților cu cancer colorectal metastatic care prezintă gena RAS de tip sălbatic și care exprimă receptorul pentru factorul de creștere epidermică</p> <ul style="list-style-type: none">• în asociere cu chimioterapie pe bază de irinotecan,• ca tratament de primă linie, în asociere cu FOLFOX	250mg cetuximab/m ² suprafață corporală	400mg cetuximab/m ² suprafață corporală	Tratament cronic continuat până la progresia bolii sau până la înregistrarea unei toxicități inacceptabile
2. La pacienții cu cancer cu celule scuamoase al capului și gâtului, local avansat, cetuximab este utilizat în asociere cu radioterapia.			

1.9 – Compensare actuală în baza:

- HG 720/2008: Sublista C secțiunea C2 PNS 3- Programul Național de Oncologie compensare 100% din prețul de referință, poziția 41,
- Ordinului MS și CNAS 1301/500/2008, pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista *care cuprinde*



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

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]

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).

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

Ghidul ESMO pentru cancerul colorectal recomandă tratarea pacienților care prezintă gena RAS de tip sălbatic cu dublet citotoxic în asociere cu un anticorp cu specificitate pentru receptorul factorului de creștere epidermică (EGFR), opțiune terapeutică preferată alternativei echivalente dublet citotoxic + bevacizumab [3].

În tratamentul sistemic de primă linie anticorpul EGFR pot fi utilizați împreună cu FOLFOX/FOLFIRI (nivel de evidență I, grad de recomandare A) dar nu este acceptată asocierea cu capecitabină și 5-FU (nivel de evidență I, grad de recomandare E).

Inhibitorii EGFR reprezintă și terapie de linia a doua, administrați cu FOLFIRI/irinotecan pacienților diagnosticați cu neoplasm colorectal RAS tip sălbatic. Beneficiul relativ al medicamentelor anti-EGFR este similar, în liniile ulterioare de tratament, cu cel din a doua linie terapeutică (nivel de evidență II, grad de recomandare A). Pacienții care înregistrează progresie rapidă a bolii după prima linie cu bevacizumab trebuie luați în considerare pentru terapia cu aflibercept sau ramucirumab (numai în asociere cu FOLFIRI- nivel de evidență II, grad de recomandare B) iar pentru bolnavii RAS tip sălbatic care nu au fost tratați anterior cu medicamente anti-EGFR, pot primi acest tratament, preferabil împreună cu chimioterapie (nivel de evidență II, grad de recomandare B).



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

Cetuximabum sau panitumumabum pot fi administrate și în a treia linie terapeutică în cazul existenței RAS și BRAF tip sălbatic la pacienții naivi la anticorpi anti-EGFR, ca monoterapie, ambele medicamente fiind active în aceeași măsură (nivel de evidență I, grad de recomandare A). Asocierea cetuximabului cu irinotecanul este mai eficientă comparativ cu cetuximab în monoterapie pentru pacienți refractari la irinotecan (nivel de evidență II, grad de recomandare B).

Rezultatele studiilor clinice raportate pentru cetuximab plus irinotecan (648 pacienți) față de irinotecan în monoterapie au fost: valoarea mediană a supraviețuirii globale 10,71 față de 9,99 luni (RR 0,98), valoarea mediană a supraviețuirii fără progresia bolii (SFPB) 4,0 față de 2,6 luni (RR 0,69) și rata de răspuns obiectiv (RRO) 16,4% față de 4,2%. Asocierea cetuximabului cu irinotecan față de cu cetuximab ca monoterapie a redus riscul global de progresie a bolii cu 46% și a crescut semnificativ rata de răspuns obiectiv. În studiul clinic randomizat, ameliorarea timpului total de supraviețuire nu a atins un nivel statistic semnificativ; cu toate acestea, în timpul tratamentului de urmărire, aproximativ 50% dintre pacienții din grupul cetuximab au primit cetuximab și irinotecan după progresia bolii, ceea ce a influențat probabil supraviețuire globală.

Analiza datelor cumulative a arătat că este puțin probabil ca pacienții ale căror tumori implică o mutație RAS să prezinte beneficii în urma terapiei EGFR ceea ce confirmă ipoteza conform căreia prezența mutației RAS este un marker predictiv negativ al rezultatului la pacienții cu neoplasm colorectal metastatic care pot fi considerați în vederea administrării terapiei cu anticorpi monoclonali EGFR.

În concluzie se recomandă utilizarea cetuximab și panitumumab numai la pacienții cu cancer colorectal metastatic care prezintă gena RAS de tip sălbatic și care exprimă receptorul pentru factorul de creștere epidermică.

Conform prevederilor ghidului clinic european pentru tratamentul neoplasmului cu celule scuamoase al capului și gâtului, local avansat [4], radioterapia asociată terapiei cu cetuximab a determinat o rată superioară de răspuns, o perioadă mai mare a supraviețuirii fără progresia bolii și valori crescute ale supraviețuirii globale comparativ cu radioterapia (nivel de evidență II, grad de recomandare B).

Rezultatele asocierii cetuximab + radioterapie obținute în urma tratării a 200 pacienți au indicat o magnitudine a efectului similară sau superioară față de cea rezultată în urma utilizării concomitente a chimio-radioterapia și efecte adverse mai puțin toxice.

Pacienții cu un prognostic bun, indicat de stadiul tumoral, indicele de performanță fizică Karnofsky și vârstă, au avut un beneficiu mai pronunțat în cazul asocierii cetuximabului cu radioterapia. La pacienții cu vârsta de 65 ani sau peste, cu IPFK \leq 80, nu s-a putut demonstra un beneficiu clinic. Utilizarea cetuximabului în asociere cu chimio-radioterapia nu a fost investigată în mod adecvat. De aceea, nu a fost stabilit raportul beneficiu/risc pentru această asociere.





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

Cancerul colorectal este al treilea cel mai frecvent diagnosticat tip de cancer la nivel mondial [5], prezintă o incidență estimate de 950 000 cazuri noi diagnosticate anual și reprezintă a doua cauză, ca frecvență a mortalității determinate de cancer în Europa și America de Nord. În medie 280 000 cazuri noi și 150 000 decese au fost estimate în Spațiul Economic European pentru anul 2005.

Rezecția radicală în scop curativ este recomandată pentru majoritatea pacienților, în timp ce 10% până la 15% dintre pacienții diagnosticați cu neoplasm colorectal primar dezvoltă cancer metastatic. Chiar și după chirurgia curativă, pacienții mai prezintă încă o probabilitate semnificativă de recidivă a bolii și deces datorat cancerului. Rezultate din studii clinice comparative au demonstrat beneficiul chimioterapiei adjuvante față de chirurgie în stadiul III al bolii, cu rate de supraviețuire pe 5 ani de aproximativ 60%. Radioterapia este deseori considerată tratament adjuvant în cancerul rectal. 40-50% dintre pacienți dezvoltă metastaze (stadiul IV).

Cu toate că până în prezent tratamentul neoplasmului colorectal metastatic a evoluat, patologia rămâne incurabilă cu excepția unor situații rare, pacienți ale căror tumori pot fi complet rezecate după prima linie de chimioterapie.

Ratele brute ale incidenței neoplasmului de cap și gât în Europa a fost 36/100 000/an [4] în anul 2002, pentru bărbați și 7/100 000/an pentru femei, în timp ce ratele de mortalitate corespunzătoare au fost 18 și 3/100 000/an. Cancerul de cap și gât este răspunzător de 139 000 cazuri noi anual. Peste 90% dintre tumorile maligne de cap și gât sunt carcinoame cu celule scuamoase. Rata europeană a supraviețuirii pentru acest tip de cancer a fost 72% la 1 an și 42% la 5 ani pentru pacienții adulți. Supraviețuirea după 5 ani a fost superioară pentru femei (51%) comparativ cu bărbații (39%). Supraviețuirea după 5 ani a fost 54% în grupul de vârstă 15-45 ani și 35% pentru pacienții de peste 75 ani.

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.

3. COSTUL TERAPIEI

Erbix 5mg/ml soluție perfuzabilă (Merck KGAA – Germania) este condiționat în cutii x 1 flacon x 20 ml, fiecare flacon conține cu cetuximab 100 mg și are prețul cu amănuntul maximal cu TVA 834,32 RON.





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 RCP, Erbitux se administrează o dată pe săptămână. Doza inițială este de 400 mg cetuximab pe m² de suprafață corporală. Fiecare dintre dozele săptămânale ulterioare este de câte 250 mg cetuximab pe m².

Pentru un adult cu suprafața corporală de 1,80 m² sunt necesare inițial 8 flacoane (4 flc a 100 mg cetuximab x 1,8 m²) și ulterior 6 flacoane pe săptămână.

Costul anual al terapiei: 261 976,48 RON (8 x 834,32 + 6 x 834,32 x 51).

4. CONCLUZII

Având în vedere cele expuse mai sus, considerăm că DCI Cetuximabum întrunește criteriile de emiteră 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 87 și trecerea DCI Cetuximabum de la (****) la (***)

6. Referințe Bibliografice

1. RCP Erbitux soluție perfuzabilă, http://www.ema.europa.eu/docs/ro_RO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000558/WC500029119.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. Gregoire V., *Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*, Annals of Oncology 21 (Supplement 5): v184–v186, 2010,
5. Erbitux: EPAR-Scientific Discussion http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000558/WC500029113.pdf

Șef DETM

Dr. Vlad Negulescu



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

