



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: DOCETAXELUM

INDICAȚII:

- NEOPLASM MAMAR
- NEOPLASM PULMONAR , ALTUL DECÂT CEL CU CELULE MICI
- NEOPLASM DE PROSTATĂ
- ADENOCARCINOM GASTRIC
- CARCINOM CU CELULE SCUAMOASE AL CAPULUI ȘI GÂTULUI

SOLICITARE: Eliminarea notării cu (\*\*)

Data evaluării

05.10.2016

---

---



## 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

## 1. DATE GENERALE

1.1 DCI: Docetaxelum

1.2 Cod ATC: L01CD02

1.3 Indicațiile terapeutice:

- în asociere cu doxorubicină și ciclofosamidă, ca tratament adjuvant la pacienți cu:
  - **neoplasm mamar** operabil, cu ganglioni pozitivi
  - neoplasm mamar operabil, cu ganglioni negativi, tratamentul adjuvant trebuie limitat la pacienții care pot beneficia de chimioterapie, în conformitate cu criteriile stabilite la nivel internațional pentru tratamentul de primă intenție al neoplasmului mamar precoce.
- în asociere cu doxorubicină, pentru tratamentul pacienților cu **neoplasm mamar** local avansat sau metastazat, cărora nu li s-a administrat anterior tratament citotoxic pentru această afecțiune.
- în asociere cu capecitabină, pentru tratamentul pacienților cu **neoplasm mamar** local avansat sau metastazat, după eșecul chimioterapiei citotoxice. Tratamentul anterior trebuie să fi inclus o antraciclină.
- în monoterapie pentru tratamentul pacienților cu **neoplasm mamar** local avansat sau metastazat, după eșecul tratamentului citotoxic. Chimioterapia anterioară trebuie să fi inclus o antraciclină sau un agent alchilant.
- în asociere cu trastuzumab, pentru tratamentul pacienților cu **neoplasm mamar** metastazat ale căror tumori exprimă în exces HER2 și care nu au fost tratați anterior cu chimioterapie pentru boala metastatică
- tratamentul pacienților cu **neoplasm pulmonar, altul decât cel cu celule mici**, local avansat sau metastazat, după eșecul chimioterapiei anterioare.
- în asociere cu cisplatină, pentru tratamentul pacienților cu **neoplasm pulmonar, altul decât cel cu celule mici**, nerezecabil, local avansat sau metastazat, la pacienții la care nu s-a administrat anterior chimioterapie pentru această afecțiune.
- în asociere cu prednison sau prednisolon, pentru tratamentul pacienților cu **neoplasm de prostată** metastazat, hormono-rezistent.
- în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil, pentru tratamentul pacienților cu **adenocarcinom gastric** metastazat, incluzând adenocarcinom al joncțiunii gastroesofagiene, la care nu s-a administrat anterior chimioterapie pentru boala metastatică.
- în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil este indicat pentru tratamentul de inducție al pacienților cu **carcinom cu celule scuamoase al capului și gâtului**, local avansat.



## 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

#### 1.4 Compensare actuală în baza:

HG 720/2008: 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 de oncologie, poziția 26

Recomandărilor Ordinului MS și CNAS 1301/500/2008 Partea I și Partea a II-a revizuite, în vigoare din 16 noiembrie 2015, 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.

**1.5 Denumire comercială (DC), Deținător al Autorizației de Punere pe Piață (DAPP), Forma farmaceutică și Concentrația medicamentului, Pretul cu amănuntul maximal cu TVA/Unitatea terapeutică, conform CANAMED ediția 28 aprilie 2016.**

#### Medicamentele **inovative** corespunzătoare DCI Docetaxelum:

Nr	DC	DAPP	Statut	Forma	Concentrație	Pret/Unitate terapeutică
1	TAXOTERE 160mg/8ml	AVENTIS PHARMA SA - FRANTA	inovativ	CONC. PT. SOL. PERF.	160mg/8 ml	1765,56
2	TAXOTERE 20mg/1ml	AVENTIS PHARMA SA - FRANTA	inovativ	CONC. PT. SOL. PERF.	20mg/1ml	222,76
3	TAXOTERE 80mg/4ml	AVENTIS PHARMA SA - FRANTA	inovativ	CONC. PT. SOL. PERF.	80mg/4ml	795,7

#### Medicamentele **generice** corespunzătoare DCI Docetaxelum:

Nr	DC	DAPP	Statut	Forma	Concentrație	Pret/Unitate terapeutică
1	DOCETAXEL ACCORD 160mg/8ml	ACCORD HEALTHCARE LIMITED-MAREA BRITANIE	generic	CONC. PT. SOL. PERF.	160mg/8 ml	161,64
2	DOCETAXEL ACCORD 20mg/1ml	ACCORD HEALTHCARE LIMITED - MAREA BRITANIE	generic	CONC. PT. SOL. PERF.	20mg/1ml	54,19
3	DOCETAXEL ACCORD 80mg/4ml	ACCORD HEALTHCARE LIMITED-MAREA BRITANIE	generic	CONC. PT. SOL. PERF.	80mg/4ml	192,84
4	DOCETAXEL ACTAVIS 20mg/0,5ml	ACTAVIS GROUP PTC EHF - ISLANDA	generic	CONC. + SOLV. PT. SOL. PERF.	20mg/0.5 ml	449,47
5	DOCETAXEL ACTAVIS 20mg/ml	ACTAVIS GROUP PTC EHF - ISLANDA	generic	CONC. PT. SOL. PERF.	20mg/ml	95,82
6	DOCETAXEL ACTAVIS 20mg/ml	ACTAVIS GROUP PTC EHF-ISLANDA	generic	CONC. PT. SOL. PERF.	20mg/ml	188,77



**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	DOCETAXEL ACTAVIS 20mg/ml	ACTAVIS GROUP PTC EHF-ISLANDA	generic	CONC. PT. SOL. PERF.	20mg/ml	1219,93
8	DOCETAXEL ACTAVIS 80mg/2ml	ACTAVIS GROUP PTC EHF - ISLANDA	generic	CONC. + SOLV. PT. SOL PERF.	80mg/2ml	1585,69
9	DOCETAXEL EBEWE 10mg/ml	EBEWE PHARMAGES. M.B.H. NFG. KG- AUSTRIA	generic	CONC. PT. SOL. PERF.	10mg/ml	122,81
10	DOCETAXEL EBEWE 10mg/ml	EBEWE PHARMAGES. M.B.H. NFG. KG- AUSTRIA	generic	CONC. PT. SOL. PERF.	10mg/ml	488,12
11	DOCETAXEL EBEWE 10mg/ml	EBEWE PHARMAGES. M.B.H. NFG. KG- AUSTRIA	generic	CONC. PT. SOL. PERF.	10mg/ml	1181,02
12	DOCETAXEL HOSPIRA 10mg/ml	HOSPIRA UK LIMITED-MAREA BRITANIE	generic	CONC. PT. SOL. PERF.	10mg/ml	63,34
13	DOCETAXEL HOSPIRA 10mg/ml	HOSPIRA UK LIMITED-MAREA BRITANIE	generic	CONC. PT. SOL. PERF.	10mg/ml	188,34
14	DOCETAXEL HOSPIRA 10mg/ml	HOSPIRA UK LIMITED-MAREA BRITANIE	generic	CONC. PT. SOL. PERF.	10mg/ml	546,64
15	DOCETAXEL KABI 120mg/6ml	FRESENIUS KABI ONCOLOGY PLC - MAREA BRITANIE	generic	CONC. PT. SOL. PERF.	120mg/6 ml	1010,66
16	DOCETAXEL KABI 20mg/ml	FRESENIUS KABI ONCOLOGY PLC - MAREA BRITANIE	generic	CONC. PT. SOL. PERF.	20mg/ml	124,75
17	DOCETAXEL KABI 80mg/4ml	FRESENIUS KABI ONCOLOGY PLC - MAREA BRITANIE	generic	CONC. PT. SOL. PERF.	80mg/4ml	484,21
18	DOCETAXEL PFIZER 10mg/ml	PFIZER EUROPE MA EEIG - MAREA BRITANIE	generic	CONC. PT. SOL. PERF.	10mg/ml	331,8
19	DOCETAXEL PFIZER 10mg/ml	PFIZER EUROPE MA EEIG - MAREA BRITANIE	generic	CONC. PT. SOL. PERF.	10mg/ml	1082,35
20	DOCETAXEL PFIZER 10mg/ml	PFIZER EUROPE MA EEIG - MAREA BRITANIE	generic	CONC. PT. SOL. PERF.	10mg/ml	1821,44
21	DOCETAXEL PFIZER 10mg/ml	PFIZER EUROPE MA EEIG - MAREA BRITANIE	generic	CONC. PT. SOL. PERF.	10mg/ml	2764,07
22	DOCETAXELTEVA 20mg/ml	TEVA PHARMACEUTICA LSRL - ROMANIA	generic	CONC. PT. SOL. PERF.	20mg/ml	1034,72
23	TOLNEXA 20mg/ml	KRKA D.D. NOVO MESTO-SLOVENIA	generic	CONC. PT. SOL. PERF.	20mg/ml	66,26
24	TOLNEXA 20mg/ml	KRKA D.D. NOVO MESTO-SLOVENIA	generic	CONC. PT. SOL. PERF.	20mg/ml	284,61
25	TOLNEXA 20mg/ml	KRKA D.D. NOVO MESTO-SLOVENIA	generic	CONC. PT. SOL. PERF.	20mg/ml	658,22



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

Conform ordinului 861/2014, anexa 2, lit. B, pct.7, criteriile în baza cărora se poate realiza eliminarea notării cu (\*\*) a unei DCI deja compensate sunt:

- a) Medicamente corespunzătoare unor DCI-uri deja compensate și considerate standard terapeutic (prima linie de tratament) în Ghidurile europene și internaționale în vigoare;
- b) Medicamente corespunzătoare unor DCI-uri deja compensate care se adresează unei patologii extrem de grave (amenințătoare de viață/ supraviețuire limitată);
- c) 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;
- d) 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).

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

#### ● **Neoplasm mamar incipient** (E. Senkus, Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2015)

Chimioterapia este recomandată în majoritatea cazurilor de cancer triplu-negativ, HER2-pozitive și în tumorile luminale HER2-negative cu risc înalt [nivel de evidență I, grad de recomandare A]. Beneficiul chimioterapiei este mai pronunțat în tumorile care nu exprimă receptori endocrini (tumori ER-negative). În cazul tumorilor care exprimă receptori endocrini (ER-pozitive), efectele chimioterapiei se manifestă cel puțin parțial prin inducerea insuficienței ovariene.

Regimurile de tratament utilizate cel mai frecvent conțin antraciline și/ sau taxani. Adăugarea taxanilor îmbunătățește eficacitatea chimioterapiei, independent de vârstă, afectarea ganglionară, dimensiunea sau gradul tumorii, de expresia receptorului steroidian sau de utilizarea tamoxifenului, însă se asociază cu creșterea toxicităților cu excepția celei cardiace [nivel de evidență I, grad de recomandare A].

Utilizarea secvențială a antraciclinelor și taxanilor este superioară, comparativ cu cea concomitentă [nivel de evidență I, grad de recomandare B]. Per ansamblu, chimioterapia care include antraciline și taxani reduce cu aproximativ o treime mortalitatea prin cancer de sân.

Regimurile cu taxani care nu includ antraciline (cum ar fi patru cicluri de docetaxel și ciclofosfamidă) pot fi utilizate la paciente selecționate (cum ar fi cele cu risc de apariție a complicațiilor cardiace) ca alternativă la patru cicluri de chimioterapie pe bază de antraciline [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

Chimioterapia este administrată de obicei timp de 12–24 săptămâni (4-8 cicluri), în funcție de riscul individual de recidivă și de regimul de tratament selecționat. Utilizarea schemelor de tratament dose-dense (însoțite de utilizarea profilactică a factorului de stimulare a coloniilor granulocitare [G-CSF]) trebuie avută în vedere, mai ales în cazul tumorilor cu proliferare accentuată [nivel de evidență I, grad de recomandare B].

● **Neoplasm mamar local avansat/metastatic** (F. Cardoso, ESO-ESMO-Advanced Breast Cancer, 2014)

Prevederile ghidului european privind terapia în cancerul de sân neinflamator local avansat, inoperabil sunt:

- tratament inițial chimioterapic cu antracicline și taxani (nivel de evidență I, grad de recomandare A)- pentru cancerul de sân triplu negativ
- tratament concomitant cu taxani și anti HER2 (regim terapeutic care crește rata de răspuns anatomo-patologic complet)- pentru cancerul de sân HER2 pozitiv (nivel de evidență I, grad de recomandare A)
- regim chimioterapic pe bază de antracicline și taxani sau o terapie endocrină (nivel de evidență I, grad de recomandare A)-pentru cancerul cu receptor hormonal pozitiv
- chimioterapie (cu antracicline și taxani în regim succesiv) și terapia endocrină, ca tratament inițial, în funcție de tumoră (grad, expresia biomarkerilor), de caracteristicile pacientei (status menopauzal, status de performanță, comorbidități) și de preferințe- pentru cancerul de sân local avansat luminal.

În absența contraindicațiilor medicale sau a ezitării pacientelor, regimurile pe bază de antraciclina sau taxani, preferabil ca agent unic, vor fi luate în considerare ca regim chimioterapic de primă linie pentru cancerul de sân metastatic HER2 negativ, la pacientele care nu au primit aceste terapii adjuvante și care sunt eligibile de a primi chimioterapie (nivel de evidență I, grad de recomandare A).

În cazul pacientelor cu cancer de sân metastatic, netratat în prealabil cu taxani și cu rezistență la antracicline, sau care au atins doza maximă de antraciclina sau prezintă fenomene de toxicitate (de ex. cardiacă) dar sunt considerate eligibile pentru a primi chimioterapie adițională, terapia pe bază de taxani, preferabilă ca agent unic, va fi considerat tratamentul preferat (nivel de evidență I, grad de recomandare A).

Pentru pacientele cu neoplasm de sân metastatic HER-2 pozitiv, asocierea dintre taxani (paclitaxel administrat săptămânal sau docetaxel administrat de trei ori pe săptămână) și trastuzumab, ca terapie de primă linie este de preferat asocierii dintre taxani și lapatinib, conform rezultatelor studiului clinic MA.31, care demonstrat creșterea supraviețuirii fără progresia bolii cu primul regim terapeutic (11,4 luni față de 8,8 luni).

Asocierea dintre trastuzumab și taxani (paclitaxel sau docetaxel) administrată pacientelor cu neoplasm de sân avansat HER-2-pozitiv a fost evaluată în cadrul altor studii clinice, comparativ cu asocierea



## 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

dintre trastuzumab și vinorelbină. Rezultatele acestor studii au evidențiat o eficacitate superioară sau egală a terapiei cu vinorelbină, comparativ cu terapia asociată cu taxani (studiile clinice Hernata și Traviota).

Administrarea în regim adjuvant a unui taxan, nu restricționează reutilizarea acestuia în stadiile metastatice ale bolii, în special dacă a existat cel puțin un an de supraviețuire fără boală (nivel de evidență I, grad de recomandare A).

Deși taxanii pot fi utilizați ca terapie de primă linie, aceștia nu au demonstrat beneficii superioare față de antraciline, conform rezultatelor unei metaanalize desfășurate pe o populație de pacienți care în majoritate nu fuseseră tratate în prealabil cu taxani, dar primiseră antraciline.

● **Neoplasm pulmonar altul decât cel cu celule mici** (S. Novello, Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2016)

Societatea Europeană de Oncologie, recomandă ca terapie de linia I pentru neoplasmul pulmonar altul decât cel cu celule mici, stadiul metastatic, orice asociere dintre compuși pe bază de platină și un medicament din generația a III de tipul gemcitabină, vinorelbină sau taxan.

Pentru pacienții fără mutații EGFR sau ALK, cu vârste <70 de ani și cu status de performanță 2 sau cu vârste >70 de ani și cu status de performanță 0-2, sunt recomandate 4-6 cicluri terapeutice:

- cu asocieri de 2 medicamente dintre care unul este carboplatina (nivel de evidență II, grad de recomandare B).
- cu un singur medicament chimioterapic de tipul gemcitabină, vinorelbină sau docetaxel (nivel de evidență I, grad de recomandare A).

Pentru pacienții fără mutații EGFR sau ALK, cu vârste <70 de ani și cu status de performanță 0-1 sunt recomandate 4-6 cicluri terapeutice utilizând următoarele scheme:

- cisplatină + pemetrexed (nivel de evidență II, grad de recomandare A)
- cisplatină + gemcitabină (nivel de evidență I, grad de recomandare B)
- cisplatină + docetaxel (nivel de evidență I, grad de recomandare B)
- carboplatină+paclitaxel (nivel de evidență I, grad de recomandare B)
- carboplatină+nab-paclitaxel (nivel de evidență I, grad de recomandare B).

Pentru pacienții cu status de performanță 0-2, fără mutații EGFR sau ALK, care au prezentat progresia clinică sau radiologică a bolii, după prima linie de chimioterapie, indiferent de administrarea unui regim chimioterapic de întreținere, este indicată a doua linie de chimioterapie. Medicamentele recomandate în acest scop sunt:

1. pemetrexed (nivel de evidență I, grad de recomandare B)
2. docetaxel (nivel de evidență I, grad de recomandare B)
3. nivolumab (nivel de evidență I, grad de recomandare B)
4. pembrolizumab (nivel de evidență I, grad de recomandare A)
5. ramucimab-docetaxel (nivel de evidență I, 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

6. nintedanib-docetaxel (nivel de evidență II, grad de recomandare B)

7. erlortinib (nivel de evidență II, grad de recomandare C).

#### ●**Neoplasm de prostată** (C. Parker, Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2015)

Societatea Europeană de Oncologie recomandă pentru tratamentul neoplasmului de prostată metastazat rezistent la castrare următoarele medicamente:

- abiraterona sau enzalutamida la pacienții asimptomatici sau care prezintă simptomatologie ușoară, naivi la chimioterapie (I,A);
- sipuleucel-T (opțiune de tratament-nivel de evidență II, grad de recomandare B)
- radium-223 dacă apar metastaze osoase, cu excepția celor viscerale (nivel de evidență I, grad de recomandare A),
- reluarea terapiei cu docetaxel (nivel de evidență I, grad de recomandare A),
- abiraterona, enzalutamida, cabazitaxel și radium-223 neoplasm de prostată metastazat la pacienții care nu prezintă patologie viscerală (nivel de evidență I, grad de recomandare A).

#### ●**Adenocarcinom gastric** (E. C. Smyth, astric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2016)

Societatea Europeană de Oncologie recomandă ca tratament de primă intenție pentru adenocarcinomul gastric local avansat sau metastazat, terapia triplă formată din derivat de platină (cisplatină/oxaliplatină)+ fluoropirimidină+taxan .

Administrarea acestui regim terapeutic (cisplatină+5FU+docetaxel) timp 3 săptămâni, într-un studiu clinic randomizat de fază III, a determinat creșterea supraviețuirii globale a pacienților dar și creșterea ratelor de neutropenii febrile[nivel de evidență I, grad de recomandare C].

Alte studii clinice au evaluat eficacitatea asocierii dintre docetaxel, fluoropirimidine și oxaliplatină. Regimul FLOT (fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and docetaxel) administrat în cadrul unui studiu clinic, nerandomizat, a determinat obținerea unei supraviețuiri fără progresia bolii de 5,1 luni și a unei supraviețuiri globale de 11 luni. Rezultate asemănătoare au fost obținute și în cadrul unui studiu clinic de fază II, randomizat, în care s-a administrat un regim terapeutic similar (mediana supraviețuirii fără progresia bolii a fost de 7,7 luni și mediana supraviețuirii globale a fost de 14,6 luni) [nivel de evidență II, grad de recomandare B].

#### ●**Carcinom cu celule scuamoase al capului și gâtului** (V. Gregoire, Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2010)

Deși chimioterapia de inducție cu taxani și compuși pe bază de platină s-a dovedit a fi superioară celei formată din compuși pe bază de platină și fluorouracil [nivel de evidență I, grad de recomandare A], în





## 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

---

prezent, conform ghidului Societății Europene de Oncologie, chimioterapia de inducție nu este considerată terapia standard pentru stadiul avansat de carcinom cu celule scuamoase al capului și gâtului.

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

Conform tabelului 3 reprezentând cauze de deces în funcție de sex în România în anul 2010 extras din *Strategia Națională de Sănătate 2014-2020. Sănătate pentru prosperitate* cancerul mamar se situează pe locul 5, cancerul bronho-pulmonar pe locul 4 la bărbați și 10 la femei, cancerul gastric pe locul 12 la bărbați, cancerul de prostată pe locul 20.

##### **●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. 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 [EPAR Avastin, EMEA/H/C/582/II/08].

##### **●Neoplasm 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 care se află pe primul loc ca mortalitate în țările industrializate [EPAR Avastin, EMEA/H/C/582/II/09]. Cele mai comune histologii sunt reprezentate de carcinom al celulelor scuamoase (30-35%), adenocarcinom (40-45%) și cancer cu celule 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.

##### **●Neoplasm de prostată**

Conform datelor din literatura de specialitate (Lassi, 2010, Petrylak, 2004) supraviețuirea pacienților cu neoplasm de prostată și rezistență la castrare este de aproximativ 1-2 ani (EPAR Enzalutamide, EMA/CHMP/383457/2013), iar supraviețuirea pacienților aflați în stadiul metastatic al bolii este în medie de 1 până la 3 ani (EPAR Zytiga, EMA/CHMP/542871/2011).

---

---



## 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

#### ● Adenocarcinom gastric

În Europa, în anul 2012, incidența și mortalitatea prin cancer gastric au fost estimate la 80,626 cazuri și 57,654 decese (Steliarova-Foucher et al. 2012).

Rata de supraviețuire la 5 ani a pacienților diagnosticați cu această afecțiune este în medie de 24%, indiferent de stadiul bolii, iar supraviețuirea în cazul formelor avansate de cancer gastric, este în medie de 1 an (Winer et al. 2009; Price et al. 2012).

#### ● Carcinom cu celule scuamoase al capului și gâtului

Ratele incidenței neoplasmului de cap și gât în Europa a fost 36/100 000/an [V. Gregoire, Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2010] 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.

#### c) 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

DC –urile disponibile pentru DCI-ul Docetaxelum sunt 3 medicamente inovative și 25 generice .

#### d) Încheierea de contracte de tip cost-volum, cost – volum – rezultat pentru facilitarea accesului rapid al pacienților la alternative de tratament

Nu e cazul

### 3. COSTUL TERAPIEI

Calculul anual al terapiei cu docetaxel va fi estimat în funcție de prețul cel mai scăzut al medicamentelor inovative și generice listate în CANAMED-ul în vigoare.

Calculul terapiei cu docetaxel nu a putut fi efectuată utilizând doza zilnică medie (DDD), întrucât aceasta nu se regăsește în RCP-urile pentru docetaxel publicate în nomenclator pe site-ul ANMDM și nici pe site-ul WHO/ATC/DDD Index.

Pentru stabilirea costurilor de tratament, s-au extras din Canamed următoarele concentrații de **Docetaxel** (de la Accord Healthcare):





## 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

---

Flacon Docetaxel 1 ml (corespunzător la Docetaxel 20 mg) – preț cu amănuntul maximal cu TVA inclus 54,19 lei

Flacon Docetaxel 4 ml (corespunzător la Docetaxel 80 mg) – preț cu amănuntul maximal cu TVA inclus 192,84 lei

Flacon Docetaxel 8 ml (corespunzător la Docetaxel 160 mg) – preț cu amănuntul maximal cu TVA inclus 161,64 lei

***Docetaxel*** este utilizat pentru următoarele indicații:

#### Cancer mamar

Pentru tratamentul adjuvant al cancerului mamar operabil, cu și fără interesare ganglionară, doza de docetaxel recomandată este de 75 mg/m<sup>2</sup> administrat la o oră după administrarea de doxorubicină 50 mg/m<sup>2</sup> și ciclofosamidă 500 mg/m<sup>2</sup> o dată la 3 săptămâni, timp de 6 cicluri (schema de tratament TAC). În aceste condiții, costul terapiei cu ***Docetaxel***, timp de 18 săptămâni, este de **969,84 lei** (161,64 lei x 6 cicluri la 3 săptămâni).

Pentru tratamentul pacientelor cu cancer mamar avansat loco-regional sau metastazat, doza recomandată de docetaxel în monoterapie este de 100 mg/m<sup>2</sup>. Pentru tratamentul de primă linie, docetaxelul în doză de 75 mg/m<sup>2</sup> se asociază cu doxorubicină (50 mg/m<sup>2</sup>). În aceste condiții, costul terapiei cu ***Docetaxel***, timp de 1 an (52 săptămâni), este de **2909,52 lei** (161,64 lei x 18 cicluri la 3 săptămâni).

Doza de docetaxel recomandată în asociere cu trastuzumab este de 100 mg/m<sup>2</sup> o dată la trei săptămâni, cu trastuzumab administrat săptămânal. În studiul pivot, perfuzia intravenoasă inițială cu docetaxel a început în ziua imediat următoare primei doze de trastuzumab. Dozele următoare de docetaxel au fost administrate imediat după terminarea perfuziei intravenoase cu trastuzumab, dacă doza precedentă de trastuzumab a fost bine tolerată. În aceste condiții, costul terapiei cu ***Docetaxel***, timp de 1 an (52 săptămâni), este de **3884,94 lei** (161,64 lei + 54,19 lei) x 18 cicluri la 3 săptămâni].

În asociere cu capecitabină, doza recomandată de docetaxel este de 75 mg/m<sup>2</sup> o dată la trei săptămâni și capecitabină în doză de 1250 mg/m<sup>2</sup> de două ori pe zi (în interval de 30 minute după masă) timp de 2 săptămâni, urmate de 1 săptămână pauză. În aceste condiții, costul terapiei cu ***Docetaxel***, timp de 1 an (52 săptămâni), este de **2909,52 lei** (161,64 lei x 18 cicluri la 3 săptămâni).

#### Cancer bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici

La pacienții cu cancer bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici, netratați anterior cu chimioterapie, regimul de doze recomandat este docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>, urmat imediat de cisplatină 75

---

---



## 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

---

mg/m<sup>2</sup> timp de 30-60 minute. Pentru tratamentul după eșec al chimioterapiei anterioare cu compuși de platină, doza recomandată este de 75 mg/m<sup>2</sup> în monoterapie. În aceste condiții, costul terapiei cu **Docetaxel**, timp de 1 an (52 săptămâni), este de **2909,52 lei** (161,64 lei x 18 cicluri la 3 săptămâni).

#### Cancer de prostată

Doza recomandată de docetaxel este de 75 mg/m<sup>2</sup>. Se administrează continuu prednison sau prednisolon 5 mg de două ori pe zi, pe cale orală. În aceste condiții, costul terapiei cu **Docetaxel**, timp de 1 an (52 săptămâni), este de **2909,52 lei** (161,64 lei x 18 cicluri la 3 săptămâni).

#### Adenocarcinom gastric

Doza recomandată de docetaxel este de 75 mg/m<sup>2</sup> în perfuzie intravenoasă cu durata de 1 oră, urmată de cisplatină 75 mg/m<sup>2</sup> în perfuzie intravenoasă cu durata de 1 până la 3 ore (ambele numai în prima zi), urmate de 5-fluorouracil 750 mg/m<sup>2</sup> pe zi, administrat în perfuzie intravenoasă continuă cu durata de 24 ore, timp de 5 zile, începând de la sfârșitul perfuziei intravenoase cu cisplatină. Tratamentul se repetă o dată la trei săptămâni. Pacienții trebuie să primească premedicație cu antiemetice și hidratare adecvată pentru administrarea cisplatinei. Trebuie să se utilizeze profilactic G-CSF pentru reducerea riscului de hemotoxicitate. În aceste condiții, costul terapiei cu **Docetaxel**, timp de 1 an (52 săptămâni), este de **2909,52 lei** (161,64 lei x 18 cicluri la 3 săptămâni).

#### Cancer al capului și gâtului

Pacienții trebuie să primească premedicație cu antiemetice și hidratare adecvată (înainte și după administrarea de cisplatină). Profilactic, poate fi utilizat G-CSF pentru a diminua riscul toxicității hematologice. Toți pacienții din brațul cu docetaxel al studiilor TAX 323 și TAX 324 au primit antibioterapie profilactică.

- Chimioterapie de inducție urmată de radioterapie (TAX 323) Pentru tratamentul de inducție al carcinomului cu celule scuamoase, avansat local, inoperabil, al capului și gâtului (CCSCG), doza de docetaxel recomandată este de 75 mg/m<sup>2</sup> în perfuzie intravenoasă cu durata de 1 oră, urmată de cisplatină 75 mg/m<sup>2</sup> timp de 1 oră, în prima zi, urmate de 5-fluorouracil în perfuzie intravenoasă continuă cu 750 mg/m<sup>2</sup> și zi, timp de cinci zile. Acest regim terapeutic se administrează la fiecare 3 săptămâni, timp de 4 cicluri. După chimioterapie, pacienții trebuie să urmeze radioterapie. În aceste condiții, costul terapiei cu **Docetaxel**, timp de 12 săptămâni, este de **646,56 lei** (161,64 lei x 4 cicluri la 3 săptămâni).

- Chimioterapie de inducție urmată de chimioradioterapie (TAX 324) Pentru tratamentul de inducție la pacienții cu carcinom cu celule scuamoase, avansat local (tehnic nerezecabil, tratament chirurgical puțin probabil și ținând păstrarea organului), al capului și gâtului (CCSCG), doza recomandată de docetaxel este





## 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

---

de 75 mg/m<sup>2</sup> în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră în ziua 1, urmată de cisplatină 100 mg/m<sup>2</sup> în perfuzie intravenoasă cu durată de 30 minute până la 3 ore, urmată de 5-fluorouracil 1000 mg/m<sup>2</sup> și zi, în perfuzie intravenoasă continuă din ziua 1 până în ziua 4. Această schemă terapeutică se administrează la fiecare 3 săptămâni timp de 3 cicluri. După chimioterapie, pacienții trebuie să primească chimioradioterapie. În aceste condiții, costul terapiei cu **Docetaxel**, timp de 9 săptămâni, este de **484,92 lei** (161,64 lei x 3 cicluri la 3 săptămâni).

#### 4. CONCLUZII

Având în vedere cele expuse mai sus, considerăm că DCI Docetaxelum întrunește criteriile de emiteră a deciziei pentru eliminarea notării cu (\*\*) conform ordinului 861/2014, anexa 2, punctul II, aliniatul 7, literele a), b) și c).

#### 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 26 și eliminarea notării cu (\*\*) a DCI Docetaxelum.

Șef DETM  
Dr. Vlad Negulescu

