



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: ERLLOTINIBUM

INDICAȚII:

1. tratament de primă linie la pacienții cu neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici local avansat sau metastazat (NSCLC) cu mutații activatoare ale EGFR
2. tratament de menținere la pacienții cu NSCLC local avansat sau metastazat, cu mutații activatoare ale EGFR și cu boală stabilă, după tratamentul chimioterapic de primă linie
3. tratamentul pacienților cu neoplasm pancreatic metastatic

SOLICITARE:

Modificarea notării cu (****) și notarea cu (**)



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: Erlotinibum

1.2.1. DC: Tarceva 100mg

1.2.2. DC: Tarceva 150mg

1.3 Cod ATC: L01XE03

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

1.5. Tip DCI: cunoscut

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

Forma farmaceutică	comprimate filmate
Concentrația	100mg; 150mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	cutie x 3 blistere din PVC/Al x 10 comprimate filmate

1.7. Tarceva Preț (RON) –CANAMED ediția aprilie 2016

Denumire comercială	Ambalaj al U.T.	Concentrație/U.T.	Preț cu amănuntul maximal cu TVA	Preț cu amănuntul maximal cu TVA/UT
Tarceva 100mg	30	100mg	6409.39	213.6463
Tarceva 150mg	30	150mg	7890.18	263.0060

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

Indicații terapeutice	Doza zilnică recomandată	Durata medie a tratamentului
1. tratament de primă linie la pacienții cu neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici local avansat	Pentru pacienții cu neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, doza zilnică recomandată de Tarceva este	Nu este specificată durata





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

<p>sau metastazat (NSCLC) cu mutații activatoare ale EGFR.</p> <p>2. tratament de menținere la pacienții cu NSCLC local avansat sau metastazat, cu mutații activatoare ale EGFR și cu boală stabilă, după tratamentul chimioterapic de primă linie</p> <p>3. în asocieră cu gemcitabină este indicat pentru tratamentul pacienților cu neoplasm pancreatic metastatic.</p>	<p>de 150 mg.</p> <p>Pentru pacienții cu neoplasm pancreatic doza zilnică recomandată de Tarceva este de 100 mg.</p>	<p>tratamentului.</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------

Conform recomandărilor din Ordinul 1301/500/2008 revizuit și aflat în vigoare din 16 noiembrie 2015, pentru neoplasmul bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, tratamentul cu erlotinibum se va continua până la primele semne de progresie a bolii sau toxicitate inacceptabilă, iar pentru neoplasmul pancreatic tratamentul cu erlotinibum se va continua până la progresia bolii.

1.9. 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 44
- Ordinului 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 ordinului 861/2014, anexa 2, lit. B, pct.7, criteriile în baza cărora se poate realiza modificarea notării cu [*] a unui DCI deja compensat sunt:





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

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

Neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici local avansat sau metastazat

Conform ghidului de diagnostic, tratament și urmărire în cancerul bronho-pulmonar cu celule care nu sunt mici, publicat în 2016, de către Societatea Europeană de Oncologie, tratamentul standard pentru tumorile care exprimă mutații EGFR este reprezentat de inhibitorii reversibili de tirozin kinază de tipul EGFR (erlotinib, gefitinib și afatinib) [2].

Rezultatele studiilor clinice în care au fost înrolați pacienți diagnosticați cu neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici, local avansat sau metastazat, care au prezentat un status de performanță între 0-2 și mutații activatoare EGFR, au arătat că administrarea de inhibitori de tirozin kinază de tipul EGFR, crește rata de răspuns la tratament, rata de supraviețuire fără progresia bolii este prelungită, iar calitatea vieții pacienților este îmbunătățită, comparativ cu asocierea a două medicamente chimioterapice pe bază de platină.

Nici unul dintre aceste studii nu a evidențiat creșterea supraviețuirii globale a pacienților sub tratament cu medicamentele inhibitoare de tirozin kinază, comparativ cu chimioterapia pe bază de platină, probabil datorită design-urilor încrucișate ale studiilor clinice, care au permis trecerea pacienților de pe un braț de tratament pe altul.

Majoritatea pacienților cu neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, local avansat sau metastazat, tratați cu inhibitori reversibili de tirozin kinază de tip EGFR, au prezentat progresia bolii după 9-12 luni de terapie.

Pentru situațiile în care nu se cunoaște statusul mutațiilor activatoare ale EGFR de la nivel tumoral, se recomandă inițierea chimioterapiei pe bază de platină ca tratament de primă linie. În cazul în care informațiile privind existența mutațiilor activatoare ale EGFR la nivel tumoral devin disponibile în timpul administrării chimioterapiei, se recomandă continuarea acestui tratament, până la 4 cicluri terapeutice și administrarea ulterioară a unui inhibitor de tirozin kinază de tipul EGFR, ca tratament de întreținere, pentru





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

pacienții a căror boală este stabilă; dacă boala metastatică a progresat în urma administrării chimioterapice se recomandă terapia de linia a doua, cu un inhibitor de tirozin kinază de tipul EGFR.

Pentru pacienții care nu prezintă mutații tumorale activatoare EGFR, după administrarea a 4 cicluri chimioterapice se recomandă continuarea chimioterapiei și nu inițierea tratamentului cu erlotinib (nivel de evidență I, grad de recomandare B).

Erlotinibul poate fi una dintre opțiunile de linia a doua de tratament, pentru pacienții pretratați care nu sunt eligibili pentru a continua chimioterapia, al căror status EGFR nu este cunoscut sau care prezintă mutații EGFR de tip sălbatic. În cazul pacienților cu mutații EGFR de tip sălbatic, erlotinibul a demonstrat un beneficiu terapeutic limitat și mai redus comparativ cu chimioterapia (nivel de evidență II, grad de recomandare C).

Tratamentul cu erlotinib nu e limitat de cicluri terapeutice, continuarea lui fiind recomandată atât timp cât boala este stabilă și nu sunt prezente semne de toxicitate inacceptabilă (nivel de evidență II, grad de recomandare B).

Neoplasm metastatic de pancreas

Ghidul de diagnostic, tratament și urmărire în cancerul de pancreas publicat în 2015, de către Societatea Europeană de Oncologie, prezintă 3 modalități de tratament pentru stadiul metastatic, în funcție de statusul general al pacienților:

- ✓ în cazul prezenței morbidităților semnificative asociate cu o durată de viață scurtă și cu un status de performanță 3/4- se recomandă doar tratament simptomatic
- ✓ în cazul unui status de performanță ECOG 2 datorat extinderii tumorale, se recomandă administrarea de gemcitabină și nab-paclitaxel, pentru a obține cel mai bun răspuns terapeutic (nivel de evidență II, grad de recomandare B)
- ✓ în cazul unui status de performanță ECOG 2 și/sau a unui nivel al bilirubinei >1,5X limita superioară a normalului se recomandă monoterapia cu gemcitabină (nivel de evidență I, grad de recomandare A)
- ✓ în cazul unui status de performanță 0 sau 1 asociat unui nivel al bilirubinei <1,5X limita superioară a normalului se recomandă fie administrarea regimului FOLFIRINOX fie asocierea gemcitabinei cu nab-paclitaxel (nivel de evidență I, grad de recomandare A) [3].

Eficacitatea acestor tratamente se recomandă a fi evaluată la fiecare 2 luni, prin CT. Aceste terapii trebuie întrerupte în cazul în care este observată progresia bolii conform criteriilor RECIST și în această situație este recomandată inițierea terapiei de linia a doua.

Asocierea dintre gemcitabină și erlotinib, a obținut aprobarea din partea EMA, datorită rezultatelor unui studiu clinic amplu, randomizat, care a arătat îmbunătățirea cu 12 zile a mediane de supraviețuire în grupul de pacienți cu neoplasm de pancreas avansat local sau metastatic care au primit această asociere medicamentoasă, comparativ cu cei care au primit monoterapie cu gemcitabină [4].





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

Rezultatele obținute în acest studiu au fost considerate irelevante clinic, pentru cei mai mulți pacienți; de aceea asocierea dintre erlotinib și gemcitabină nu a fost intens utilizată pentru tratarea neoplasmului metastatic de pancreas. În plus, ineficacitatea erlotinibului la pacienții cu boală local avansată, demonstrată de rezultatele studiului clinic cu protocol LAP07 [5], constituie un argument suplimentar în defavoarea recomandării de administrare a erlotinibului în cancerul de pancreas.

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

Neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici local avansat sau metastazat

Cancerul pulmonar ocupă locul II ca frecvență în rândul afecțiunilor neoplazice maligne și reprezintă prima cauză de deces prin aceste afecțiuni [2]. În 2013, în Uniunea Europeană mortalitatea prin cancer pulmonar în rândul bărbaților a scăzut comparativ cu anul 2009, însă a crescut în rândul femeilor, cu aproximativ 7%.

Se estimează că la momentul diagnosticării aproximativ 10% -15% dintre pacienți se încadrează în stadiu avansat de boală (stadiul IIIB), iar 40% se încadrează în stadiul metastatic (stadiul IV). Prognosticul sumbru din fazele avansate de boală nu s-a modificat în ultimii 20 de ani.

Dintre toate tipurile de cancer pulmonare, neoplasmul bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici este cel mai frecvent întâlnit, reprezentând 85-90% din cazuri [6]. Ratele de supraviețuire la 5 ani au fost de 7-9% pentru pacienții încadrați în stadiul IIIB și respectiv 2-13% pentru cei încadrați în stadiul IV [7].

Una dintre opțiunile terapeutice recomandate pentru cel mai frecvent tip de cancer pulmonar, este erlotinibul. Rezultatele studiilor clinice efectuate au relevat că acest medicament nu crește rata de supraviețuire globală a pacienților, însă poate prelungi rata de supraviețuire fără progresia bolii și poate determina ameliorarea calității vieții pacienților.

Neoplasm metastatic de pancreas

Cancerul pancreatic reprezintă a 6-a cauză de deces prin afecțiuni maligne în Europa. 90% dintre pacienții diagnosticați cu neoplasm pancreatic sunt depistați în stadiile local avansate sau metastatice de boală, întrucât există puține semne și simptome care indică stadiile incipiente de cancer pancreatic. Rata de supraviețuire la 5 ani este mai mică de 5%. Se estimează că din 10% dintre pacienții care prezintă boală potențial rezecabilă, 20% vor supraviețui la 5 ani [8].

În general, în cancerul pancreatic speranța de viață este extrem de redusă, la doar câteva luni de viață.

Terapia cu erlotinib asociat gemcitabinei, a condus la obținerea unui beneficiu modest în ceea ce privește supraviețuirea globală, comparativ cu monoterapia cu gemcitabină, pentru pacienții aflați în stadiul metastatic (mediana supraviețuirii globale pentru grupul de pacienți tratați cu asocierea erlotinib+gemcitabină a fost 5,93 luni, versus 5,06 luni în grupul tratat cu gemcitabină), conform



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

rezultatelor singurului studiului clinic pivot, randomizat, de fază III (protocol PA.3), care a stat la baza autorizării centralizate a medicamentului Tarceva pentru cancerul pancreatic.

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 e cazul

2.4 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

Pentru cancerul pulmonar metastazat, doza zilnică recomandată de Tarceva este 150 mg (conform RCP).

Costul terapiei cu *Tarceva 150 mg*, timp de 1 an (52 săptămâni), este de **95.735,64 lei** (263,01 lei PVA/UT x 52 x 7).

Pentru cancerul pancreatic metastazat, doza zilnică recomandată de *Tarceva* este 100 mg (conform RCP).

Costul terapiei cu *Tarceva 100 mg*, timp de 1 an (52 săptămâni), este de **77.768,60 lei** (213,65 lei PVA/UT x 52 x 7).

4. CONCLUZII

Având în vedere cele expuse mai sus, considerăm că medicamentul cu DCI Erlotinibum 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 44 și trecerea DCI erlotinibum de la (****) la (**).

Referințe bibliografice:

1. RCP Tarceva 100 mg comprimate filmate și Tarceva 150 mg comprimate filmate, http://www.ema.europa.eu/docs/ro_RO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000618/WC500033994.pdf, accesat în octombrie 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

2. S. Novello et al.. 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, https://annonc.oxfordjournals.org/content/27/suppl_5/v1.full.pdf, accesat în octombrie 2016
3. M. Ducreux et al.. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology 26 (Supplement 5): v56–v68, 2015, https://annonc.oxfordjournals.org/content/26/suppl_5/v56.full.pdf
4. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol 2007; 25: 1960–1966
5. Hammel P, Huguet F, Van Laethem J-L et al. Comparison of chemoradiotherapy (CRT) and chemotherapy (CT) in patients with a locally advanced pancreatic cancer (LAPC) controlled after 4 months of gemcitabine with or without erlotinib: Final results of the international phase III LAP 07 study. J Clin Oncol 2013;31(suppl): abstr LBA4003
6. Committee for Medicinal Products for Human Use assessment report Vargatef, EMA/CHMP/726072/2014, 25 September 2014, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002569/WC500179972.pdf
7. NICE, Technology appraisal guidance Published: 16 December 2015, Erlotinib and gefitinib for treating nonsmall- cell lung cancer that has progressed after prior chemotherapy, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta374/resources/erlotinib-and-gefitinib-for-treating-nonsmallcell-lung-cancer-that-has-progressed-after-prior-chemotherapy-82602789240517>
8. Scientific discussion, Tarceva-H-C-618-II-0002 : EPAR - Assessment Report – Variation, 29/03/2007, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000618/WC500033995.pdf

Șef DETM

Dr. Vlad Negulescu

