



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: PANITUMUMABUM

### INDICAȚIE

TRATAMENTUL PACIENȚILOR ADULȚI CU NEOPLASM COLORECTAL METASTATIC  
CARE PREZINTĂ GENA RAS DE TIP SĂLBATIC (NON MUTANTĂ), ÎN CADRUL TERAPIEI  
DE PRIMĂ LINIE ÎN ASOCIERE CU FOLFOX

### SOLICITARE:

Modificarea notării cu 4 \*\*\*\* si 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: PANITUMUMABUM

1.2. DC: VECTIBIX

1.3. Cod ATC: L01XC08

1.4. Deținătorul de APP: Amgen Europe BV-Olanda

1.5. Tip DCI: cunoscut

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

|                       |   |
|-----------------------|---|
| Forma farmaceutică    | concentrat pentru soluție perfuzabilă   |
| Concentrația          | 20 mg/ml  |
| Calea de administrare | intravenoasă  |
| Mărimile de ambalaj   | Cutie x 1 flacon x 400mg panitumumab x 20 ml<br>Cutie x 1 flacon x 100mg panitumumab x 5 ml |

#### 1.7. Preț (RON)

| Denumire comercială | Ambalaj al UT | Preț cu amănuntul maximal cu TVA (LEI) | Preț cu amănuntul maximal cu TVA/UT (LEI) |
|---------------------|---------------|--|---|
| VECTIBIX 20mg/ml    | 20 ml         | 6832.20                                | 6832.20                                   |
| VECTIBIX 20mg/ml    | 5 ml          | 1704.17                                | 1704.17                                   |

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

| Indicație terapeutică   | Doza zilnică minimă               | Doza zilnică maximă               | Durata medie a tratamentului conform RCP   |
|---|-----------------------------------|-----------------------------------|--|
| Vectibix este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm colorectal metastatic (NCRm) care prezintă gena RAS de tip sălbatic (non mutantă) în cadrul tratamentului de primă linie în asociere cu FOLFOX. | 6 mg/kg la fiecare două săptămâni | 6 mg/kg la fiecare două săptămâni | Tratament cronic continuat până la progresia bolii sau până la înregistrarea unei toxicități inacceptabile |



## 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

#### 1.9 – Compensare actuală în baza:

- HG 720/2008: Sublista C secțiunea C2 PNS 3- Programul Național de Oncologie compensare 100% din prețul de referință, poziția 102
- 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]

#### 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;

Testarea în vederea identificării tipului de mutație RAS este obligatorie înaintea tratamentului cu anticorpi monoclonali care se leagă de receptori ai factorilor de creștere epidermali -EGFR (nivel de evidență I, grad de recomandare A), conform prevederilor ghidului European pentru Managementul Cancerului Colorectal Metastatic [3].

La pacienții care prezintă RAS *tip sălbatic* naivi la tratamentul anterior cu anticorpi EGFR, se recomandă terapia cu cetuximab și panitumumab. Aceste medicamente sunt considerate agenți similari ca activitate în monoterapie (nivel de evidență I, grad de recomandare A).

Rezultatele studiilor clinice au arătat că pacienții cu RAS *tip sălbatic* au avut o rată de răspuns de 15% la panitumumab comparativ cu 1% pentru cei cu tumori RAS-mutante. De aceea terapia antiEGFR nu trebuie



## 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

utilizată (nefiind eficientă) în situația existenței unei mutații RAS. Cetuximab și panitumumab au determinat o îmbunătățire a răspunsului clinic la pacienți cu neoplasm colorectal metastatic când sunt asociați cu chimioterapice administrați ca tratament de primă linie (nivel de evidență I, grad de recomandare B).

Dubla asociere (anticorpi EGFR + chimioterapice) se poate utiliza și în terapiile de linia a doua și a treia.

Eficacitatea Vectibix ca monoterapie la pacienții cu neoplasm colorectal metastatic care au progresat în timpul sau după chimioterapia anterioară, a fost analizată în studii clinice deschise, cu un singur braț terapeutic (585 pacienți), în studii clinice randomizate, controlate comparativ cu cea mai bună terapie de susținere (463 pacienți) și comparativ cu cetuximab (1010 pacienți).

Pacienții au fost tratați până la apariția progresiei bolii sau a efectelor toxice inacceptabile. După progresia bolii, pacienții cărora li s-a administrat doar CMBTS au fost înscriși într-un alt studiu asociat și au primit 6 mg/kg Vectibix, o dată la două săptămâni.

Criteriul final principal de evaluare a fost SFP. S-au obținut următoarele rezultate:

- supraviețuirea fără progresia bolii
  - RAS tip sălbatic: 10,1 luni, CI (9,3;12,0) comparativ cu 7,9 luni CI (7,2;9,3) după Vectibix + FOLFOX; 2,2 luni diferență în favoarea panitumumab și risc relativ 0,72% (0,58,0,90),
  - RAS mutant: 7,3 luni, (6,3;7,9) comparativ cu 8,7 luni CI (7,6;9,4) după vectibix + FOLFOX; -1,4 luni diferență în detrimentul panitumumab și risc relativ 1,31% (1,07,1,60),
- supraviețuirea globală
  - RAS tip sălbatic: 26,0 luni (21,7;30,4) comparativ cu 20,2 luni (17,7;23,1) după Vectibix + FOLFOX; 5,8 luni diferență în favoarea panitumumab și risc relativ 0,78% (0,62,0,99),
  - RAS mutant: 15,6 luni, (13,4;17,9) comparativ cu 19,2 luni CI (16,7;21,8) după vectibix + FOLFOX; -3,6 luni diferență în detrimentul panitumumab și risc relativ 1,25% (1,02;1,55),

S-a observat o îmbunătățire a valorilor supraviețuirii fără progresia bolii, supraviețuirii globale și ratei obiective de răspuns la pacienții diagnosticați cu neoplasm colorectal care prezintă gena RAS tip sălbatic, tratați cu panitumumab și chimioterapie (FOLFOX sau FOLFIRI) comparativ cu cei care au primit numai chimioterapie.

#### **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 unul dintre cele mai frecvente tipuri de neoplasme din lume care afectează una din 20 persoane în țările dezvoltate și se află pe locul doi între cele mai comune patologii maligne înregistrând anual 700 000 de cazuri noi și 500 000 decese în întreaga lume [4].

Intervenția chirurgicală reprezintă prima opțiune terapeutică, 75% dintre pacienți fiind considerați operabili la diagnosticare. În general rata de supraviețuire pe 5 ani este de numai 50%. Aproape 30% dintre pacienții diagnosticați cu neoplasm colorectal prezintă metastaze. Rata de supraviețuire pe 5 ani este 78% în stadiul II, 54% în stadiul III și numai 5% în stadiul IV. Supraviețuirea poate fi prelungită prin utilizarea



## 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

chimioterapiei adjuvante cu 5-fluorouracil și acid folic. Tratamentele curente pentru patologia metastatică, aprobate la nivel european includ irinotecan și/sau oxaliplatin, fiecare în combinație cu 5-FU, leucovorin.

În urma tratamentului cu medicamente chimioterapice și anticorpi monoclonali boala poate să progreseze în timp și singura opțiune de tratament este cel mai bun tratament de întreținere.

Panitumumab este un anticorp monoclonal IgG2 anti-EGFR (EGFR este o glicoproteină transmembranară care determină creșterea celulară în țesuturi normale și modificate). Legarea ligandului (EGF) de receptor stimulează proliferarea celulară. Blocarea acestei atașări printr-un anticorp monoclonal care țintește receptorul inhibă creșterea tumorii *in vivo*.

#### **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**

Vectibix 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă (Amgen Europe BV – Olanda) este condiționat în cutii x 1 flacon x 400 mg panitumumab x 20 ml care au un preț cu amănuntul maximal cu TVA 6832,20 RON și cutii x 1 flacon x 100 mg panitumumab x 5ml care au preț cu amănuntul maximal cu TVA 1704,17 RON.

Conform RCP, doza recomandată este 6 mg/kg la fiecare două săptămâni.

Pentru un adult cu o greutate de 70 kg sunt necesare 2 flacoane (1 flc a 400 mg panitumumab și unul cu 100 mg panitumumab) administrate la două săptămâni. Costul a două săptămâni de tratament este 8536,37 RON.

Costul anual al terapiei cu panitumumab: 221 945,62 RON (8536,37 RON/2 săpt. x 26 săpt.).

### **4. CONCLUZII**

Având în vedere cele expuse mai sus, considerăm că DCI Panitumumab 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



## 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

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 102 și trecerea DCI Panitumumab de la (\*\*\*\*) la (\*\*\*).

#### 6. Referințe Bibliografice

1. Rezumatul Caracteristicilor Produsului Vectibix concentrat pentru soluție perfuzabilă, [http://www.ema.europa.eu/docs/ro\\_RO/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000741/WC500047710.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/ro_RO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000741/WC500047710.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. EMA-EPAR *Scientific discussion Panitumumab*, 2007 [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Scientific\\_Discussion/human/000741/WC500047707.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000741/WC500047707.pdf),
5. EMA- Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) *Assessment report Vectibix International non-proprietary name: PANITUMUMAB Procedure No. EMEA/H/C/000741/II/0050EPAR*, 27 June 2013 EMA/413562/2013.

Șef DETM

Dr. Vlad Negulescu