



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: EVEROLIMUS

INDICAȚIA: Carcinom celular renal avansat

Data depunerii dosarului	14.05.2015
Numărul dosarului	2966

PUNCTAJ: 85



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: Everolimus
- 1.2. DC: Afinitor
- 1.3. Cod ATC: L01XE10
- 1.4. Data eliberării APP: EU/1/09/538/004
- 1.5. Deținătorul de APP: Novartis Europharm Limited, Marea Britanie
- 1.6. Tip DCI: nou

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

Forma farmaceutică	comprimate
Concentrația	10 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	cutie x 3 blistere Al/ PA/PVC /Al x10 comprimate

1.8. Pret (RON)

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	14.350,34 RON
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	478,34 RON

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP

Indicație terapeutică	Doza zilnică minimă	Doza zilnică maximă	Doza zilnică medie (DDD)	Durata medie a tratamentului conform RCP
Carcinom celular renal avansat, pentru pacienții care au înregistrat progresie a bolii la, sau în urma tratamentului cu terapie țintită asupra FCEV (factor de creștere endotelială vasculară)	10 mg	10 mg	10 mg	tratament cronic





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. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. HAS

Medicamentul cu DCI Everolimus aduce un beneficiu terapeutic important administrat în tratamentul pacienților diagnosticați cu neoplasm celular renal avansat, care au înregistrat progresie a bolii sub tratamentul cu terapie țintită asupra FCEV (factor de creștere endotelială vasculară) sau în urma tratamentului cu terapie țintită asupra FCEV, conform raportului HAS din ianuarie 2010.

Everolimus a fost analizat din punct de vedere al eficacității și siguranței în studiul clinic cu protocol CRAD001C2240, randomizat, dublu-orb, versus Placebo, la care au participat 416 pacienți (din care 277 au primit Afinitor și 139, placebo, într-un raport de 2:1; mediana vârstei a fost 61 ani). Aproximativ 90% dintre pacienții înrolați au prezentat un indice Karnofsky >80%.

Dintre pacienții înrolați,

- peste 95% au fost supuși unei nefrectomii totale sau parțiale;
- 74% au primit terapie cu un inhibitor de tirozin kinază, cu acțiune anti-FCEV, anterior înrolării în studiu: dintre aceștia, 45% au primit tratament cu sunitinib, iar 29% au primit tratament cu sorafenib;
- 10% au fost tratați cu bevacizumab (anterior înrolării în studiu);
- 85% au prezentat un prognostic favorabil sau intermediar, conform clasificării MSKCC, iar restul de 15% au fost încadrați în grupul cu risc crescut.

În opinia autorităților franceze, rezultatele au indicat că **nu s-a înregistrat o diferență semnificativă** între cele două grupuri de pacienți în ceea ce privește supraviețuirea globală, calitatea vieții sau ameliorarea simptomatologiei determinate de boală.

2.2. NICE/SMC

NICE

Medicamentul cu DCI Everolimus **nu este recomandat** a fi utilizat ca **a doua linie terapeutică** pentru pacienții diagnosticați cu neoplasmul renal celular avansat, conform raportului de evaluare tehnică emis de Institutul Național pentru Excelență în Sănătate și Îngrijiri Medicale din Marea Britanie (raport NICE TA 219).

SMC

Medicamentul cu DCI Everolimus nu a fost recomandat, în urma evaluării tehnice inițiale (raport cu nr. 595/10 publicat pe site-ul oficial la data de 5 martie 2010), pentru a fi utilizat în carcinomul celular renal avansat, la pacienții care au înregistrat progresie a bolii sub terapia țintită asupra FCEV sau în urma tratamentului cu terapie țintită asupra FCEV (factor de creștere endotelială vasculară).



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 urma reevaluării, Consorțiul Scoțian al Medicamentului a recomandat **utilizarea** medicamentului everolimus în indicația menționată mai sus **fără restricții** comparativ cu indicația din RCP-ul Afinitor (raport cu nr. 595/10, publicat pe site-ul oficial la data de 10 noiembrie 2014).

În ultimul raport publicat sunt prezentate recomandările din 2012 ale Societății Europene de Oncologie Medicală privind „Neoplasmul celular renal: Ghid ESMO pentru diagnostic, tratament și monitorizare”:

- ✚ **după prima linie terapeutică cu citokine** se recomandă administrarea de sorafenibum sau pazopanibum sau axitinibum.
- ✚ **după prima linie terapeutică cu anti-FCEV** se recomandă administrarea de **everolimus** sau axitinibum; conform datelor obținute în urma studii clinice, majoritatea retrospective, schimbarea unui inhibitor de tirozin-kinază cu altul (de exemplu înlocuirea sunitinibumului cu sorafenibumul) a prezentat o oarecare eficiență.

Conform ghidului european medicamentul **everolimus se poate administra numai după** tratamentul de **prima linie cu anti-FCEV**(care reprezintă standardul terapeutic actual).

2.3. IQWIG/GB-A.

Medicamentul everolimus cu indicația „carcinomul celular renal avansat, la pacienții care au înregistrat progresie a bolii la sau în urma tratamentului cu terapie țintită asupra FCEV (factor de creștere endotelială vasculară)”, nu a fost evaluat tehnic de către autoritățile competente germane.

3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN TARILE UNIUNII EUROPENE

Medicamentul este rambursat în 23 țări membre ale Uniunii Europene.

4. RECOMANDARILE GHIDURILOR INTERNAȚIONALE PRIVIND TRATAMENTUL CARCINOMULUI RENAL

În ghidul clinic al Societății Europene de Oncologie Medicală privind „Neoplasmul celular renal: Ghid ESMO pentru diagnostic, tratament și monitorizare”, publicat în anul 2014, sunt recomandate următoarele scheme terapeutice:

- ◆ Linia I de tratament
 - standardul terapeutic - sunitinibum, bevacizumabum + IFN-alpha, pazopanibum și temsirolimus (nivel și grad de recomandare I A);
 - opțional – interleukină 2 (IL-2) în doze mari (III C), sorafenibum (II B/III B în funcție de gradul de risc), bevacizumabum + doze reduse de IFN-alfa (III A), sunitinibum (II B);
- ◆ Linia II de tratament
 - după administrarea de citokine





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

- tratament standard: axitinibum, sorafenibum (I A) și pazopanibum (II A);
- optional: sunitinibum (III A);
- după terapia cu inhibitori de tirozin kinază (TKI)
 - tratament standard: axitinibum (I B), **everolimus** (II A);
 - optional: sorafenibum (II A);
- ◆ Linia a III –a terapeutică
 - după terapia cu TKI: **everolimus** (II A);
 - post TKI sim TOR: sorafenibum (standard, I B) respectiv opțional- alți TKI (IV B), reluarea unui tratament anterior (IV B), temsirolimus, sunitinibum, sorafenibum (III B).

În ghidul clinic publicat în anul 2014 de Societatea Americană de Oncologie (NCCN), sunt propuse următoarele terapii pentru neoplasmul de renal avansat:

- ✚ tratament de linia I (recomandare FDA categoria I) – sunitinibum, temsirolimus (pacienții care prezintă un prognostic slab, respective categoria 2B pentru cei încadrați în anumite grupe de risc), bevacizumab + IFN, pazopanibum, IL-2, sorafenibum în asociere cu terapie paliativă;
- ✚ linia a doua în asociere cu terapie paliativă
 - terapie țintită – după TKI: everolimus, axitinibum (categoria 1), sorafenibum, sunitinibum (categoria 2A), temsirolimus, bevacizumabum (categoria 2B), pazopanibum (categoria 3);
 - post citokine: axitinibum, sorafenibum, sunitinibum, pazopanibum (categoria 1), temsirolimus, bevacizumabum (categoria 2 A);
 - citokine: IL-2 (categoria 2B).

5. DATE PRIVIND COSTURILE MEDICAMENTELOR

Pentru analiza costurilor pentru carcinomul celular renal avansat comparatorul ales de solicitant este sorafenibum. Sorafenibum se află pe Lista care cuprinde denumirile commune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate pe 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 programe naționale de sănătate cu scop curative în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc P3 – Programul național de oncologie.

Agenția Europeană a Medicamentului (EMA) a autorizat sorafenibum în 2007 ca medicament orfan, statutul fiind menținut până în prezent. Conform Raportului Public European de Evaluare (EPAR 2007) medicamentul cu DCI sorafenibum a fost autorizat pentru utilizare după eșecul terapiei cu citokine.





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

Sorafenibum este considerat un comparator relevant pentru practica medicală din România, conform opiniei Comisiei de Specialitate de Oncologie din cadrul Ministerului Sănătății. Aceasta opinie a fost obținută ca urmare a solicitării Companiei Novartis și a fost validată de către membrii Comisiei de Soluționare a Contestațiilor întrunită în data de 12.11.2015.

Pentru calculul comparativ al costurilor terapilor s-au ales medicamentele cu cele mai mici prețuri din Catalogul Național al Prețurilor Medicamentelor de Uz Uman (CANAMED, ediția ianuarie 2015).

Everolimus

Afinitor 10 mg (Novartis Europharm Ltd. – Marea Britanie) este condiționat în cutii cu 3 blistere din Al/PA/PVC/Al a câte 10 comprimate care au un preț cu amănuntul maximal cu TVA 15459,60 RON.

Medicamentul everolimus se administrează conform RCP, în doze de 10 mg o dată pe zi.

Costul anual al terapiei cu everolimus va fi de 187.576,48 RON (15459,60/30 X7 X 52).

Sorafenibum

Nexavar 200 mg (Bayer Schering Pharma AG - Germania) este condiționat în cutii cu 4 blistere din PP/Al a câte 28 comprimate filmate care au preț cu amănuntul maximal cu TVA 15939,09 RON.

Conform RCP, doza de Nexavar recomandată pentru adulți este de 400 mg sorafenib (două comprimate de 200 mg) de două ori pe zi.

Costul anual al terapiei cu sorafenibum va fi 207.208,17 RON.

Din compararea costurilor anuale ale celor două terapii se observă că medicamentul everolimus are un preț cu **aproximativ 9% mai mic** comparativ medicamentul sorafenibum.

6. PUNCTAJ

Criteria de evaluare	Punctaj	Total
1. Evaluări HTA internaționale		
1.1.HAS - BT 1	15	30
1.2. NICE – everolimus nu este recomandat ca linia a II-a în cancerul renal SMC –recomandă everolimus fără restricții comparativ cu RCP-ul Afinitor în cancerul renal	15	
1.3 IQWIG/GB-A –nu are raport de evaluare publicat	0	
2. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 23 țări	25	25
3. Costurile terapiei – generează cheltuieli cu 5% mai mari față de comparator	30	30
TOTAL PUNCTAJ		85 puncte



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. CONCLUZII

Conform OMS 861/2014, medicamentul cu DCI **Everolimus**, administrat în tratamentul cancerului renal **întrunește punctajul de admitere necondiționată** 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.

8. PRECIZĂRI DETM

Comisia de contestații constituită în data de 12.11.2015 a decis prin vot deschis să ia în considerare atât raportul SMC care prezintă avizul favorabil rambursării medicamentului everolimus în indicația menționată mai sus (completare depusă de către companie ulterior publicării pe site-ul ANMDM a raportului tehnic initial), cât și comparatorul relevant pentru practica medicală din România propus de Comisia de Specialitate de Oncologie din cadrul Ministerului Sănătății (sorafenibum).

9. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocoalelor terapeutice pentru medicamentul cu DCI Everolimus, în indicația „Carcinom celular renal avansat, pentru pacienții care au înregistrat progresie a bolii la, sau în urma tratamentului cu terapie țintită asupra FCEV (factor de creștere endotelială vasculară).

Șef DETM

Dr. Vlad Negulescu
