



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: PAZOPANIB

INDICAȚIA: Sarcom de țesuturi moi (SȚM) aflat în stadiu avansat cărora li s-a administrat anterior chimioterapie pentru boala metastatică sau la care boala a progresat în decurs de 12 luni după terapia (neo) adjuvantă

Cerere CNAS 62645/22.09.2022

PUNCTAJ: 70





1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: PAZOPANIB
- 1.2. DC: Votrient 200 mg comprimate filmate; Votrient 400 mg comprimate filmate
- 1.3. Cod ATC: L01EX03
- 1.4. Data eliberării APP: 14 iunie 2010
- 1.5. Deținătorul de APP: NOVARTIS EUROPHARMLIMITED -IRLANDA
- 1.6. Tip DCI: medicament corespunzător DCI deja compensat cu decizie de includere condiționată, pentru care exista în derulare un contract cost-volum, care si-a pierdut exclusivitatea datelor si nu mai beneficiază de protecție în baza brevetului si/sau a certificatului de protecție suplimentara si biosimilarul acestuia îndeplinește condițiile de comercializare pe teritoriul României;
- 1.7. Forma farmaceutica, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	comprimate filmate	
Concentrația	200 mg	400 mg
Calea de administrare	orală	
Mărimea ambalajului	Cutie x 90 compr. film.	Cutie x 60 compr. film.

- 1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr.443/2022:

	200 mg	400mg
Prețul cu amănuntul pe ambalaj	7339,30 lei	9762,11 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (1 comprimat)	81,55 lei	162,70 lei

- 1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP :

Sarcom de țesuturi moi (STM)

Votrient este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu subtipuri selectate de sarcom de țesuturi moi (STM) aflat în stadiu avansat cărora li s-a administrat anterior chimioterapie pentru boala metastatică sau la care boala a progresat în decurs de 12 luni după terapia (neo) adjuvantă. Eficacitatea și siguranța au fost stabilite doar pentru anumite subtipuri histologice tumorale de STM. Următoarele tipuri de tumori au fost eligibile: Fibroblastice (fibrosarcom adult, mixofibrosarcom, fibrosarcom epitelioid sclerosant, tumori fibroase solitare maligne), așa-numite fibrohistiocitare (fibrohistiocitom malign pleomorf [MFH - malignant fibrous histiocytoma], MFH cu celule gigante, MFH inflamator),



leiomiosarcom, tumori glomice maligne, ale mușchilor scheletici (rabdiosarcom alveolar și pleomorf), vasculare (hemangioendoteliom epitelioid, angiosarcom), slab diferențiate (sinovial, epitelioid, de țesut moale alveolar, cu celule clare, desmoplastice cu celule rotunde mici, rabdoid extra-renal, mezenchimal malign, tumori epitelioidice perivasculare [PEComa – perivascular epithelioid cell tumour], sarcom intimal), tumori maligne ale tecii nervilor periferici, sarcoame nediferențiate de țesuturi moi neclasificate (NOS - not otherwise specified) și alte tipuri de sarcoame (nelistate ca ineligibile).

Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Votrient trebuie inițiat doar de către medici cu experiență în administrarea medicamentelor antineoplazice.

Doze

Adulți

Doza recomandată de pazopanib pentru tratamentul SȚM este de 800 mg o dată pe zi.

Modificări ale dozei

Modificarea dozei (scădere sau creștere) se face progresiv, cu reduceri sau creșteri de câte 200 mg în funcție de tolerabilitatea individuală, pentru a controla reacțiile adverse. Doza de pazopanib nu trebuie să depășească 800 mg.

Copii și adolescenți

Pazopanib nu trebuie utilizat la copii cu vârsta mai mică de 2 ani, din cauza preocupărilor referitoare la siguranța legată de dezvoltarea și maturarea organelor.

Siguranța și eficacitatea pazopanib la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani nu au fost încă stabilite.

Vârstnici

Există date limitate privind utilizarea pazopanib la pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste. În general, în studiile cu pazopanib efectuate la pacienți cu CCR nu au fost observate diferențe semnificative clinic privind siguranța administrării pazopanib la pacienții cu vârsta de cel puțin 65 de ani comparativ cu pacienții mai tineri. Din experiența clinică nu s-au identificat diferențe între răspunsurile pacienților vârstnici și ale celor mai tineri, însă nu poate fi exclusă o sensibilitate mai mare la unii pacienți mai vârstnici.

Insuficiență renală

Este puțin probabil ca insuficiența renală să aibă un efect relevant din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii pazopanib, dată fiind excreția renală redusă a pazopanib și a metabolizilor acestuia.

Prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu clearance al creatininei peste 30 ml/min. Se recomandă precauție la pacienții cu clearance al creatininei sub 30 ml/min, întrucât nu există experiență privind utilizarea pazopanib la această grupă specială de pacienți.

Insuficiență hepatică

Recomandările de dozaj la pacienții cu insuficiență hepatică se bazează pe studiile de farmacocinetică pentru pazopanib la pacienții cu diferite grade de insuficiență hepatică. Înaintea și în timpul tratamentului cu pazopanib, toți pacienții trebuie să efectueze teste pentru funcția hepatică pentru a determina dacă prezintă insuficiență hepatică. Administrarea pazopanib la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată trebuie făcută cu precauție și sub monitorizarea atentă a tolerabilității. 800 mg pazopanib administrat o dată pe zi este doza recomandată la pacienții cu modificări ușoare ale testelor serice hepatice (definite fie ca valori normale ale bilirubinei și orice



creștere a valorilor alaninaminotransferazei (ALT), fie ca o creștere a valorilor bilirubinei (>35% pentru bilirubina directă) de până la 1,5 x limita superioară a valorilor normale (LSN) independent de valorile ALT). La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (definită ca o creștere a bilirubinei >1,5 până la 3 x LSN independent de valorile ALT) se recomandă o doză redusă de pazopanib, de 200 mg o dată pe zi.

Pazopanib nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (definită ca valoarea bilirubinei totale >3 x LSN indiferent de valoarea ALT).

Mod de administrare

Pazopanib este pentru administrare orală. Acesta trebuie administrat fără alimente, cu cel puțin o oră înainte de masă sau la cel puțin două ore după masă. Comprimatele filmate de Votrient trebuie înghițite întregi, cu apă, și nu trebuie sfărâmate sau mestecate.

2. CALCULUL COSTURILOR TERAPIEI

Ca urmare a publicării în Monitorul Oficial a OMS 1353/2020 privind modificarea OMS 861/2014 criteriile de evaluare privind includerea, extinderea indicațiilor, neinclusiunea sau excluderea medicamentelor în/din Lista cuprinzând 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, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, cererea se încadrează conform Anexei 1 din ordin, Tabelul nr. 9 - Criterii de evaluare a medicamentelor corespunzătoare unei DCI compensate în Listă, cu decizie de includere condiționată, pentru care există în derulare un contract cost-volum/cost-volum-rezultat, care cumulativ și-au pierdut exclusivitatea datelor și nu mai beneficiază de protecție în baza brevetului și/sau a certificatului de protecție suplimentară și genericul/genericile acestuia, respectiv biosimilarul/biosimilarele acestuia îndeplinește/îndeplinesc condițiile de comercializare pe teritoriul României.

Conform metodologiei de evaluare, a tehnologiilor medicale privind includerea, extinderea indicațiilor, neinclusiunea sau excluderea medicamentelor în/din Lista cuprinzând 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, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, precum și căile de atac, punctul 2ⁱ, Pentru un DCI compensată în Listă, cu decizie de includere condiționată, pentru care există în derulare un contract cost-volum/cost-volum-rezultat, al cărui medicament de referință cumulativ și-a pierdut exclusivitatea datelor și nu mai beneficiază de protecție în baza brevetului și/sau a certificatului de protecție suplimentară și genericul/genericile acestuia, respectiv biosimilarul/biosimilarele acestuia îndeplinește/ îndeplinesc condițiile de comercializare pe teritoriul României, ANMDMR inițiază procesul de evaluare după primirea cererii, întocmită conform modelului prevăzut în anexa nr. 4 la ordin, de către un deținător de autorizație de punere pe piață pentru



generic/biosimilar, sau ca urmare a sesizării acesteia de către Ministerul Sănătății sau Casa Națională de Asigurări de Sănătate.

*) Pct. 2¹ a fost introdus prin O. nr. 1.353/2020 de la data de 31 iulie 2020”.

În acest sens, pe baza adresei CNAS nr. P5047/30.06.2022, de solicitare a evaluării medicamentului de referință cu DC VOTRIENT 200 mg și 400 mg (DCI PAZOPANIBUM), pentru care există în derulare un contract cost-volum, care și-a pierdut exclusivitatea datelor și nu mai beneficiază de protecție în baza brevetului (data expirării exclusivității datelor – 14.06.2021), iar genericul acestuia, PAZOPANIB ZENTIVA 200mg și 400mg (DCI PAZOPANIB) îndeplinește condițiile de comercializare pe teritoriul României, ANMDMR prin Direcția Evaluare Tehnologii Medicale inițiază procedura de evaluare conform Tabelulului nr. 9 la ordin.

DCI PAZOPANIB se regăsește în cadrul **HG 720/2008** pentru aprobarea Listei cuprinzând 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, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, **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 88 notat cu semnul „Ω”.**

Prin **Ordinul** ministrului sănătății nr. **1209/2022** privind modificarea și completarea anexelor nr. 1 și 2 la **Ordinul** ministrului sănătății nr. **443/2022** pentru aprobarea prețurilor maxime ale medicamentelor de uz uman, valabile în România, care pot fi utilizate/comercializate de către deținătorii de autorizație de punere pe piață a medicamentelor sau reprezentanții acestora, distribuitorii angro și furnizorii de servicii medicale și medicamente pentru acele medicamente care fac obiectul unei relații contractuale cu Ministerul Sănătății, casele de asigurări de sănătate și/sau direcțiile de sănătate publică județene și a municipiului București, cuprinse în Catalogul național al prețurilor medicamentelor autorizate de punere pe piață în România, a prețurilor de referință generice și a prețurilor de referință inovative au fost aprobate nivelurile maxime de preț pentru medicamentele **PAZOPANIB ZENTIVA 200 mg și 400 mg** cu **DCI PAZOPANIB**. Prevederile acestui act normativ se aplică începând cu data de 01.05.2022.

VOTRIENT 200mg (NOVARTIS EUROPHARM LIMITED -IRLANDA) se prezintă sub forma de ambalare: Cutie cu flacon din PEIDx 90 compr.film.(2 ani) cu un preț cu amănuntul maximal cu TVA de **7339,30 Lei (81,55 Lei/U.T.)**.

VOTRIENT 400mg (NOVARTIS EUROPHARM LIMITED -IRLANDA) se prezintă sub forma de ambalare: Cutie cu flacon din PEIDx 60 compr.film.(2 ani) cu un preț cu amănuntul maximal cu TVA de **9762,11 Lei (162,70 Lei/U.T.)**.



PAZOPANIB ZENTIVA 200mg (ZENTIVA K.S.- REPUBLICA CEHĂ) se prezintă sub forma de ambalare: Cutie cu 1 flac. PEIDx90 compr.film.(30 luni), Ambalaj multiplu cu flac. PEIDx90 (3 x30)compr. film.(30 luni), Cutie cu blist.PVC-PE-PVdC/Al x90 compr.film. (30 luni), Ambalaj multiplu cu blist. PVC-PE-PVdC/Al x90 (3 x 30)compr.film.(30 luni), Cutie cu blist.unidoză PVC-PE-PVdC/Al x90 x1 compr. film.(30 luni), Ambalaj multiplu cu blist. unidoză PVC-PE-PVdC/Al x90 x1 (3 pachete cu 30 x1) compr.film.(30 luni) cu un preț cu amănuntul maximal cu TVA de **6024,02 Lei (66,93 Lei/U.T.)**.

PAZOPANIB ZENTIVA 400mg (ZENTIVA K.S.- REPUBLICA CEHĂ) se prezintă sub forma de ambalare: Cutie cu 1 flac. PEIDx60 compr.film.(30 luni), cutie cu blist.PVC-PE-PVdC/Al x60 compr.film. (30 luni), Ambalaj multiplu cu blist. PVC-PE-PVdC/Al x60 (2 x 30)compr.film.(30 luni), Cutie cu blist.unidoză PVC-PE-PVdC/Al x60 x1 compr. film.(30 luni), Ambalaj multiplu cu blist. unidoză PVC-PE-PVdC/Al x60 x1 (2 pachete cu 30 x1) compr.film.(30 luni) cu un preț cu amănuntul maximal cu TVA de **7793,27 Lei (129,89 Lei/U.T.)**.

Tabel nr. 1 Calculul costului terapiei cu medicamentul generic din solicitarea CNAS

Denumire Comercială	Firma/Țara	Nr.U.T./ ambalaj	Concentrație / U.T.	Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	Costul zilnic al terapiei* *doza zilnică =800mg	Costul anual al terapiei	Impact Bugetar
VOTRIENT 200 mg	NOVARTIS EUROPHARM LIMITED - IRLANDA	90 CPR. FILM.	200 mg	7339,3 lei	81,55 lei	326,19 lei	119059,76 lei	
PAZOPANIB ZENTIVA 200 mg	ZENTIVA K.S. - REPUBLICA CEHĂ	90 CPR. FILM.	200 mg	6024,02 lei	66,93 lei	267,73 lei	97722,99 lei	-17,92 %
VOTRIENT 400 mg	NOVARTIS EUROPHARM LIMITED - IRLANDA	60 CPR. FILM.	400 mg	9762,11 lei	162,70 lei	325,40 lei	118772,34 lei	
PAZOPANIB ZENTIVA 400 mg	ZENTIVA K.S. - REPUBLICA CEHĂ	60 CPR. FILM.	400 mg	7793,27 lei	129,89 lei	259,78 lei	94818,12 lei	-20,17%

Din compararea costului anual al terapiei cu medicamentul generic față de medicamentul de referință, se constată faptul că costul anual al terapiei cu genericul PAZOPANIB ZENTIVA 200 mg și 400 mg generează o economie față de costul terapiei cu inovativul VOTRIENT 200 mg și 400mg de **17,92%**, respectiv **20,17%**.

Spre știință:

La data prezentei evaluări, în CANAMED sunt aprobate prețurile cu amănuntul maximale cu TVA și pentru următoarele generice: PYZYPI 200mg și 400mg (STADA M&D - S.R.L. - ROMÂNIA), PAZOPANIB TEVA 200mg și 400 mg (TEVA B.V. - OLANDA). *Atașăm mai jos și pentru aceste generice calculul costurilor terapilor:*

Tabel nr.2 Calculul costului terapiei cu DCI PAZOPANIBUM

Denumire Comercială	Firma/Țara	Nr.U.T./ambalaj	Concentrație / U.T.	Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	Costul zilnic al terapiei* *doza zilnică =800mg	Costul anual al terapiei	Impact Bugetar
PYZYPI 200 mg	STADA M&D - S.R.L. - ROMÂNIA	90 CPR. FILM.	200 mg	6024,02 lei	66,93 lei	267,73 lei	97722,99 lei	-17,92 %
PAZOPANIB TEVA 200 mg	TEVA B.V. - OLANDA	60 CPR. FILM.	200 mg	3366,16 lei	56,10 lei	224,41 lei	81909,89 lei	-31,20%
PYZYPI 400 mg	STADA M&D - S.R.L. - ROMÂNIA	60 CPR. FILM.	400 mg	7793,27 lei	129,89 lei	259,78 lei	94818,12 lei	-20,17%
PAZOPANIB TEVA 400 mg	TEVA B.V. - OLANDA	60 CPR. FILM.	400 mg	6438,14 lei	107,30 lei	214,60 lei	78330,70 lei	-34,05 %

Din compararea costurilor anuale ale terapiilor cu medicamentele generice față de medicamentul de referință, se constată un impact bugetar negativ al terapiei cu genericele:

- PYZYPI 200 mg, PAZOPANIB TEVA 200 mg generează următoarele economii față de costul terapiei cu inovativul VOTRIENT 200 mg: 17,92% și 31,20%;

- PYZYPI 400 mg, PAZOPANIB TEVA 400 mg generează următoarele economii față de costul terapiei cu inovativul VOTRIENT 400 mg: 20,17% și 34,05%;

3. PUNCTAJ OBȚINUT

Criteriu de evaluare	Nr. puncte
1. Estimarea impactului bugetar	
1.1. Generice care au DCI compensată în Listă cu decizie de includere condiționată, biosimilare care au DCI compensată în Listă, cu decizii de includere condiționată, care generează mai mult de 30% economii față de medicamentul aflat în cost-volum/cost-volum-rezultat pentru generic, respectiv mai mult de 15% economii pentru biosimilar, per pacient, per an	0 Se pot obține maximum 30 de puncte
2. Punctajul obținut de medicamentul cu DCI compensată în Listă pe decizia de includere condiționată în Listă, în baza căreia s-a încheiat un contract cost-volum/cost-volum-rezultat	70
Total	70



4. CONCLUZIE

Recomandăm **menținerea adnotării cu semnul „Ω”**, a medicamentului cu **DCI PAZOPANIB** din HG 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând 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, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, precum și a căilor de atac, în Sublista C, Secțiunea C1, P3: Programul național de oncologie, pentru indicațiile: *Votrient este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu subtipuri selectate de sarcom de țesuturi moi (SJM) aflat în stadiu avansat cărora li s-a administrat anterior chimioterapie pentru boala metastatică sau la care boala a progresat în decurs de 12 luni după terapia (neo) adjuvantă.*

Raport finalizat la data de : 18.10.2022

Coordonator DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu