



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: SUNITINIBUM

INDICAȚIE: tratamentul tumorilor neuroendocrine pancreatice (pNET) bine diferențiate, nerezecabile sau metastatice, la adulți care au prezentat progresia bolii

Data depunerii dosarului

10.07.2019

Numărul dosarului

23581

PUNCTAJ: 82





1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Sunitinibum

1.2.1. DC: Sutent 12,5 mg capsule

1.2.2. DC: Sutent 25 mg capsule

1.2.3. DC: Sutent 50 mg capsule

1.3. Cod ATC: L01XE04

1.4. Data eliberării APP: 09 Noiembrie 2016

1.5.1. Deținătorul de APP: Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17 1050 Bruxelles, Belgia

1.5.2. Reprezentantul DAPP în România: Pfizer Romania SRL

1.6. Tip DCI: cunoscut

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

Forma farmaceutică	capsule
Concentrație	12,5 mg, 25 mg, 50 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului pentru Sutent	Cutie x 1 flacon din PEID prevăzut cu capac din PP
12,5 mg capsule, Sutent 25 mg capsule, Sutent 50 mg capsule	x 30 capsule

1.8. Preț conform O.M.S. nr. 1468/2018 actualizat :

Prețul cu amănuntul pe ambalaj pentru Sutent	5.119,35 lei
12,5 mg capsule	
Prețul cu amănuntul pe ambalaj pentru Sutent	10.161,84 lei
25 mg capsule	
Prețul cu amănuntul pe ambalaj pentru Sutent	20.224,58 lei
50 mg capsule	
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	170,645 lei
pentru Sutent 12,5 mg capsule	
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	338,728 lei
pentru Sutent 25 mg capsule	
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	674,156 lei
pentru Sutent 50 mg capsule	

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Sutent 12,5 mg capsule, RCP Sutent 25 mg capsule
 Și RCP Sutent 50 mg capsule:

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Sutent este indicat pentru tratamentul tumorilor neuroendocrine pancreatice (pNET) bine diferențiate, nerezecabile sau metastatice, la adulți care au prezentat progresia bolii.	În cazul pNET, doza recomandată de Sutent este de 37,5 mg administrată pe cale orală o dată pe zi, zilnic, fără a fi urmată de o perioadă liberă. În cazul pNET, dozele pot fi modificate cu câte 12,5 mg în funcție de siguranța și toleranța individuală. Doza maximă administrată în studiul pNET de fază 3 a fost de 50 mg pe zi.	Întreruperea dozelor poate fi necesară în funcție de siguranța și toleranța individuală.

Alte informații din RCP :

Vârstnici

Aproximativ o treime dintre pacienții din studiile clinice care au primit sunitinib au fost în vârstă de 65 de ani sau peste. Nu s-au observat diferențe semnificative între pacienții vârstnici și cei tineri în privința siguranței și a eficacității.

Disfuncția hepatică

Nu este recomandată ajustarea dozei de inițiere în cazul administrării sunitinib la pacienții cu disfuncție hepatică ușoară sau moderată (Clasele Child-Pugh A și B). Sunitinib nu a fost studiat la pacienți cu disfuncție hepatică severă Clasa Child-Pugh C și prin urmare nu este recomandată utilizarea sa la pacienți cu disfuncție hepatică severă.

Disfuncția renală

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale în cazul administrării de sunitinib la pacienții cu disfuncție renală (ușoară până la severă) sau cu afecțiune renală în stadiu terminal care efectuează hemodializă. Ajustările ulterioare ale dozelor trebuie realizate pe baza siguranței și tolerabilității individuale.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR) – HAS

Până la data întocmirii acestui raport, pentru indicația menționată la punctul 1.9, medicamentul sunitinib a fost evaluat de două ori de către Comisia de Transparență. Primul raport de evaluare, datat 2011, cuprinde avizul favorabil rambursării medicamentului sunitinib în procent de 100%. Avizul pozitiv compensării medicamentului a fost acordat ca urmare a evaluării rezultatelor studiului clinic cu protocol A6181111.

Obiectivul principal al studiului analizat a fost reprezentat de supraviețuirea fără progresia bolii (definită ca perioada dintre randomizare și data înregistrării progresiei bolii documentate sau a decesului, indiferent de cauză) obținută cu sunitinib versus placebo,

Obiectivele secundare au fost reprezentate de:

- Supraviețuirea globală, definită ca perioada dintre randomizare și deces, indiferent de cauză, obținută cu sunitinib versus placebo;
- Rata de răspuns obiectiv (completă sau parțială, conform criteriilor RECIST 2, obținută cu sunitinib versus placebo;
- Durata răspunsului obținută cu sunitinib versus placebo;
- Durata de timp până la obținerea răspunsului tumoral, obținută cu sunitinib versus placebo;
- Calitatea vieții evaluată cu ajutorul scalei EORTC QLQ-C30, obținută cu sunitinib versus placebo;
- Profilul de siguranță aferent terapiei cu sunitinib.

Răspunsurile tumorale au fost definite astfel:

- Răspunsul complet: dispariția tuturor leziunilor tumorale
- Răspunsul parțial: reducerea cu 30% a celui mai mare diametru al leziunilor
- Progresia bolii: creșterea cu 20% a celui mai mare diametru al leziunilor
- Boală stabilă: modificări ale dimensiunii tumorale care nu îndeplinesc condițiile descrise anterior.

Pacienții au fost distribuiți prin randomizare la unul din 2 grupuri de tratament:

- sunitinib 37,5 mg/zi (administrare continuă)
- placebo.

Tratamentele au fost administrate până la progresia bolii sau apariția unei toxicități inacceptabile.

Protocolul de studiu a permis utilizarea tratamentului simptomatic cu analogi de somatostatină, pentru pacienții din fiecare grup de tratament.

Criteriile principale de includere în studiu au fost:

- diagnostic de tumori neuroendocrine de pancreas, bine diferențiate, confirmate histologic sau citologic (conform clasificării OMS 2000)
- tumoră locală, local-avansată sau metastazată, a cărei progresie a fost documentată cu ajutorul imagisticii (tomodesitometrie, RMN, sau scintigrafie) efectuată cu 12 luni înainte de înrolarea în studiu;
- tumoră depășită chirurgical, radioterapeutic sau pentru care nu poate fi aplicat un tratament asociat cu intenție curativă;
- prezența cel puțin a unei leziuni țintă măsurabilă pentru evaluările ulterioare, conform criteriilor RECIST;
- valoarea indicelui de performanță ECOG 0, sau 1;
- speranța de viață ≥ 3 ani;
- pacienți cu vârstă > 18 ani;



- chimioterapie, tratament locoregional sau interferon inițiate anterior înrolării în studiu, sub rezerva îndeplinirii următoarelor cerințe:
 - ✓ gradul de toxicitate să fie ≤ 1 la momentul intrării în studiu
 - ✓ ultimul tratament să fie administrat cu cel puțin 4 săptămâni înainte de începerea studiului.

La acest studiu au participat 171 de pacienți,

- cu mediana vârstei de 56 de ani în grupul tratat cu sunitinib și de 57 de ani, în grupul tratat cu placebo;
- dintre care pentru 53 dintre ei (30%) tratamentul administrat în studiu a fost de primă intenție (29 de pacienți din grupul tratat cu sunitinib și respectiv 24 de pacienți din grupul placebo nu au primit în prealabil niciun tratament sistemic);
- dintre care aproximativ 50% dintre ei (49% dintre pacienții care au primit sunitinib, 52% dintre pacienții care au primit placebo) au fost diagnosticați cu o tumoră nefuncțională;
- dintre care 92% dintre ei (din ambele grupuri de tratament) au prezentat metastaze hepatice.

Mediana supraviețuirii fără progresia bolii a fost de 11,4 luni în grupul tratat cu sunitinib versus 5,5 luni în grupul în care s-a administrat placebo (HR=0,418 [IC à 95% (0,263 ; 0,662), rezultând un câștig absolut de 5,9 luni în favoarea sunitinibului.

Studiul a fost întrerupt precoce, după apariția a 81 de evenimente legate de supraviețuirea fără progresie a bolii. Numărul de evenimente luat în considerare pentru oprirea studiului a fost mai mic decât cel prestabilit în protocolul de studiu.

Rezultatele privind supraviețuirea globală au fost considerate imature, la momentul efectuării analizei principale. Au fost raportate 9 decese pe brațul cu sunitinib și 21 de decese pe brațul cu placebo.

Rata de răspuns obiectiv a fost de 9,3% în grupul tratat cu sunitinib și de 0% în grupul placebo.

Analiza rezultatelor privind calitatea vieții a arătat că nu există un impact negativ determinat de terapia cu sunitinib versus placebo, cu excepția unei agravări a episoadelor diareice la toate ciclurile de tratament și a unei agravări a episoadelor de insomnie, la ciclurile 2-7 de tratament. Principalele evenimente adverse legate de administrarea sunitinibului au fost: hematologice (neutropenie) și digestive (diaree).

Datele privind profilul de siguranță aferent sunitinibului, provenite din alte studii clinice care au stat la baza aprobării altor indicații, au arătat că există un risc de osteonecroză a maxilarului, care poate fi luat în considerare la pacienții care au fost tratați anterior sau concomitent cu bifosfonați.

În opinia experților francezi, nerespectarea protocolului de studiu a fost asociată cu supraestimarea rezultatelor obținute. Nivelul dovezii pentru estimarea beneficiului terapiei cu sunitinib a fost considerat scăzut. Prin urmare, Comisia de Transparență a decis că **beneficiul terapeutic** aferent terapiei cu sunitinib este **moderat**. Sunitinibul a fost considerat ca terapie de linia I și respectiv de linia II pentru tumorile neuroendocrine pancreatice (pNET) bine diferențiate, nerezecabile sau metastatice, la adulți care au prezentat progresia bolii.

Alte medicamente utilizate în această patologie sunt: asocierile de citotoxice: adramicină, streptozocină și fluoro-uracil. În raport sunt menționate concentrațiile aferente sunitinibului cu forma farmaceutică capsule: 12,5 mg, 25 mg și 50 mg.

Cel de-al doilea raport de evaluare publicat pe site-ul instituției de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Franța cuprinde avizul favorabil rambursării sunitinibului acordat la data de 16 decembrie 2015 de către Comisia de Transparență, în regim de 100%, ca terapie de linia I și II, pentru patologia acoperită de indicația menționată la punctul 1.9. Aplicantul nu a depus dovezi noi privind eficacitatea administrării sunitinibului, însă a furnizat noi informații privind siguranța aferentă administrării medicamentului Sutent, care nu au modificat profilul de toleranță prestabilit. Prin urmare, beneficiul terapeutic aferent terapiei cu Sutent a rămas neschimbat. În raport sunt menționate concentrațiile aferente sunitinibului cu forma farmaceutică capsule de 12,5 mg, 25 mg și 50 mg.

2.2. ETM bazată pe cost-eficacitate – NICE

Raportul de evaluare a medicamentului sunitinib indicat ca tratament pentru tumorile neuroendocrine pancreatice (pNET) bine diferențiate, nerezecabile sau metastatice, la adulți care au prezentat progresia bolii, este publicat pe site-ul instituției din Marea Britanie care realizează evaluarea tehnologiilor medicale în Anglia, Irlanda de Nord și Țara Galilor, respectiv *National Institute for Health and Care Excellence*. Raportul cu nr. ta449, datat 28 iunie 2017, prezintă **avizul favorabil rambursării** sunitinibului fără restricții față de RCP Sutent dar și al rambursării medicamentului everolimus. Beneficiul clinic aferent medicamentului sunitinib a fost analizat pe baza rezultatelor studiului clinic cu protocol A6181111 (în care brațele de tratament au fost: sunitinib plus cea mai bună îngrijire paliativă comparativ cu placebo plus cea mai bună îngrijire paliativă). În raport se precizează că supraviețuirea fără progresia bolii a fost semnificativ mai mare pe brațul cu sunitinib comparativ cu placebo [HR=0.42 (95% CI 0.26 - 0.66)], iar rezultatul privind supraviețuirea globală în urma terapiei cu sunitinib a fost influențat de rata crescută de încrucișare, de pe brațul cu placebo pe brațul cu sunitinib (69% dintre pacienți au trecut de la terapia placebo la sunitinib). Conform analizei prezentate de solicitant, în care a fost ajustată rata de încrucișare, terapia cu sunitinib comparativ cu placebo a determinat o creștere a mediane supraviețuirii globale de 25,4 luni. Metoda de ajustare a încrucișării, aplicată de companie a fost considerată adecvată de către grupul de evaluatori.



Supraviețuirea pe brațul cu placebo, respectiv cu cea mai bună îngrijire paliativă a fost de 20,5 luni. Comitetul de evaluare a apreciat că, în pofida rezultatelor ne semnificative statistic privind supraviețuirea globală, sunitinibul este un tratament eficient pentru tumorile neuroendocrine de origine pancreatică, la fel ca și everolimus. Beneficiul terapeutic aferent medicamentului everolimus a fost apreciat pe baza rezultatelor studiului clinic RADIANT-3. Amintim că indicația aprobată de Agenția Europeană a Medicamentului pentru everolimus și menționată în raportul publicat este: „Afinitor este indicat pentru tratamentul tumorilor neuroendocrine, nerezectabile sau metastatice, bine sau moderat diferențiate, de origine pancreatică, la adulți cu boală progresivă,,.

În raport se amintește că tumorile neuroendocrine pot afecta pancreasul, țesutul gastro-intestinal și plămânii, fiind dificil de diagnosticat și de tratat. Acestea pot afecta semnificativ sănătatea emoțională și adesea, conduc la incapacitate de muncă.

Tratamentul acestor tumori, în cadrul sistemului de asistență medicală din Regatul Unit urmează în mare parte recomandările prevăzute în Ghidul Societății Europene pentru Tumori Neuroendocrine. Pentru tratamentul NET pancreatice care cauzează simptome (NET funcționale) la persoanele cu boală progresivă, se recomandă everolimus și 177Lu-dotat, iar pentru tratamentul NET pancreatice nefuncționale, ghidul sugerează 177Lu-dotat sau chimioterapie pentru boala progresivă după ce a fost inițiat în prealabil tratamentul cu everolimus sau sunitinib.

Conform informațiilor deținute de Comitetul de evaluare, opțiunile terapeutice reprezentate de everolimus și 177Lu-dotat nu mai erau disponibile prin Fondul destinat medicamentelor oncologice, la data evaluării. Numai medicamentul sunitinib era disponibil prin accesarea Fondului destinat medicamentelor oncologice. În acest context, Comitetul de evaluare a apreciat că singura alternativă terapeutică rambursată era reprezentată de cea mai bună îngrijire paliativă.

Datorită numărului limitat de terapii, experții clinicieni consultați de către Comitetul de evaluare au evidențiat că pacienților cu simptomatologie prezentă, respectiv în cazul existenței tumorilor neuroendocrine pancreatice de grad 3, cu indice de proliferare crescut, li se administrează chimioterapie.

Dovezile provenite din studiile clinice prezentate de aplicant au arătat că everolimus și sunitinib sunt eficiente în tratamentul NET pancreatice comparativ cu tratamentul curent (cea mai bună îngrijire paliativă). Experții din Comitetul de evaluare au subliniat că, deși ambele tratamente sunt comparabile în ceea ce privește eficacitatea clinică, ele nu sunt considerate interschimbabile datorită mecanismelor de acțiune și profilurilor de siguranță diferite.

Atât pentru sunitinib, cât și pentru everolimus, beneficiul extrapolat privind supraviețuirea comparativ cu cea mai bună îngrijire paliativă a fost de peste 3 luni, pentru pacienții diagnosticați cu tumori neuroendocrine pancreatice (pNET) bine diferențiate, nerezecabile sau metastatice, la adulți care au prezentat progresia bolii, a căror speranță de viață a fost estimată a fi mai mică de 24 de luni.

2.3. ETM bazată pe cost-eficacitate – SMC

Instituția care realizează evaluarea tehnologiilor medicale în Scoția, respectiv The Scottish Medicines Consortium (SMC) a evaluat medicamentul sunitinib pentru patologia acoperită de indicația menționată la punctul 1.9. Raportul publicat pe site-ul instituției scoțiene datat 8 aprilie 2011, cu nr. 698/2011 **prezintă avizul favorabil rambursării sunitinibului fără restricții față de RCP** Sutent. Beneficiul clinic adus de terapia cu sunitinib a fost evaluat de către experții scoțieni pe baza rezultatelor studiului clinic pivot de fază III (care a stat la baza eliberării autorizației de introducere pe piață a medicamentului Sutent) precum și a rezultatelor provenite dintr-un studiu clinic de fază II, cu design deschis și cu un singur braț de tratament. Spre deosebire de studiul pivot, criteriile de includere în studiul de fază II nu specifică existența tumorilor bine diferențiate sau înregistrarea progresiei bolii în ultimele 12 luni. În acest studiu sunitinibul a fost administrat în cicluri de 6 săptămâni: 50 mg/zi timp de 4 săptămâni și 2 săptămâni fără tratament. Criteriul principal de evaluare a fost reprezentat de rata de răspuns (complet sau parțial) la terapie. Rata de răspuns la tratament a fost de 17% (11/66), mediana timpului până la progresie a fost de 33,4 săptămâni, iar mediana supraviețuirii globale nu a fost estimată datorită numărului limitat de evenimente raportate, pragul inferior al intervalului de încredere de 95% fiind 1,9 ani.

Rezultatele provenite din studiul clinic pivot au arătat că mediana supraviețuirii fără progresia bolii a fost semnificativ mai mare cu sunitinib (11,4 luni) versus placebo (5,5 luni), hazard ratio (HR) =0.42 (95% confidence interval [CI]: 0.26 - 0.66). Mediana supraviețuirii globale nu a putut fi estimată pentru niciunul dintre grupurile de tratament însă la finalizarea studiului nr. de pacienți tratați cu sunitinib care au supraviețuit a fost de 48% (41/86) iar nr. de pacienți tratați cu placebo a fost de 19% (16/85).

Efectuarea unei analize neplanificate pentru determinarea impactului terapiei asupra supraviețuirii, după 7,5 luni de la încheierea studiului, a sugerat îmbunătățirea supraviețuirii globale în urma terapiei cu sunitinib comparativ cu placebo, HR 0.59 (95% CI: 0.34 to 1.04), în pofida riscului crescut de eroare datorită regimului încrucișat privind terapiile administrate. Rata răspunsului global aferentă terapiei cu sunitinib a fost semnificativ crescută comparativ cu rata răspunsului la placebo: 9.3% (8/86) versus 0% (0/85). Impactul administrării de sunitinib asupra calității vieții nu a fost negativ, raportat la placebo.

În raportul publicat sunt menționate câteva dintre limitările constatate de către experții scoțieni privind studiul clinic de fază III analizat:

- studiul a fost întrerupt precoce la recomandarea Comitetului de Monitorizare a Datelor atunci când 171 de pacienți au fost randomizați față de un nr. de 340 de pacienți prestabilit în protocolul de studiu;
- analiza primară a rezultatelor nu a inclus cele 3 analize a profilului de siguranță efectuate de către Comitetul de Monitorizare a Datelor;

- posibila intuire a medicației administrate în regim dublu-orb, de către investigatori, datorită raportării evenimentelor adverse cauzate de administrarea medicamentului de studiu de către aceștia, determină erori în estimarea valorilor obținute pentru parametrul supraviețuirea fără progresie a bolii;
- existența unor devieri critice și majore de la protocolul prestabilit al studiului;
- distribuția pacienților pe grupe de pacienți a fost în favoarea brațului cu sunitinib: pacienții alocați au prezentat un status de performanță (PS) ECOG mai bun (PS 0=62% and PS 1=38%), comparativ cu pacienții alocați pe brațul placebo (PS 0= 48%, PS 1=51%, PS 2=1.2%);
- metastazele extrahepatice au fost prezente la 24% dintre pacienții tratați cu sunitinib și la 40% dintre pacienții tratați cu placebo;
- mediana timpului de la diagnostic la înrolarea în studiu a fost de 2,4 ani pe brațul cu sunitinib versus 3,2 ani pe brațul cu placebo.

Conform informațiilor prezentate în raportul scoțian, sunitinibul este singurul medicament aprobat în Regatul Unit pentru tratamentul țintit al pNET. Alternativele terapeutice recomandate de către experții scoțieni sunt reprezentate de: chimioterapie administrată în regim *off-label*, incluzând streptozocină și administrarea unor medicamente de investigație clinică în cadrul studiilor clinice. Raportul menționează concentrațiile de 12.5mg, 25mg, 37.5mg, 50mg aferente sunitinibului cu forma farmaceutică capsule.

2.4. ETM bazată pe cost-eficacitate – IQWiG/G-BA

Pe site-ul oficial, instituția care realizează evaluarea tehnologiilor medicale în Germania, respectiv Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, nu a publicat raportul de evaluare a medicamentului sunitinib.

Sunitinib a primit **aviz pozitiv fără restricții față de RCP** și este compensat 100%, pentru indicația *"tratamentul tumorilor neuroendocrine pancreatice (pNET) bine diferențiate, nerezecabile sau metastatice, la adulți care au prezentat progresia bolii"* fiind autorizat înainte de anul 2011 prin decizia C(2006)3363/2006.

3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Solicitantul a declarat că medicamentul sunitinib este rambursat în **20** de state membre ale Uniunii Europene. Detalii sunt prezentate în tabelul următor:

TABEL 1: Rambursarea DCI Sunitinibum în statele membre UE:

Țara	Compensare (da/nu)	Nivel de compensare	Condiții de prescriere (inclusiv restricții) (da/nu)	Protocol de prescriere
Austria	Da	100%	Nu	Nu se aplică

Belgia	Da	100%	Da	Da
Bulgaria	Da	100%	Nu	Da
Cipru	Nu	Nu se aplică	Nu se aplică	Nu se aplică
Croația	Nu	Nu se aplică	Nu se aplică	Nu se aplică
Republica Cehă	Nu	Nu se aplică	Nu se aplică	Nu se aplică
Danemarca	Da	100%	Nu	Nu
Estonia	Nu	Nu se aplică	Nu se aplică	Nu se aplică
Finlanda	Da	100%	Nu	Da
Franta	Da	100%	Nu	Nu
Germania	Da	100%	Nu	Nu
Grecia	Da	100%	Nu	Nu
Ungaria	Da	100%	Nu se aplică	Nu
Irlanda	Da	100%	Nu	Nu
Italia	Da	100%	Nu	Nu
Letonia	Nu	Nu se aplică	Nu se aplică	Nu se aplică
Lituania	Da	100%	Nu	Nu
Luxemburg	Da	100%	Nu	Nu
Malta	Nu	Nu se aplică	Nu	Nu
Marea Britanie	Da	100%	Nu	Nu
Olanda	Da	100%	Nu	Nu
Polonia	Da	100%	Nu	Nu
Portugalia	Da	100%	Nu	Nu
Slovacia	Nu	Nu se aplică	Nu se aplică	Nu se aplică
Slovenia	Da	100%	Nu	Nu
Spania	Da	100%	Nu	Nu
Suedia	Da	100%	Nu	Nu

4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

Protocolul terapeutic aferent tumorilor neuroendocrine precum și protocolul terapeutic pentru DCI Everolimus prevăzute în O.M.S./CNAS nr. 1301/500/2008 actualizat, sunt redactate în cele ce urmează:

DCI: PROTOCOL TERAPEUTIC PENTRU TUMORILE NEUROENDOCRINE

Clasificarea OMS a tumorilor neuroendocrine gastroentero-pancreatice (2017) (WHO Classification of Tumours of the Digestive System, 2017) recunoaște următoarele categorii de TNE:

1. Tumori neuroendocrine, NET G1 (Ki 67 < 3% sau număr de mitoze < 2/10 HPF)
2. Tumori neuroendocrine, NET G2 (Ki 67 între 3 - 20% sau număr de mitoze 2 - 20/10 HPF)
3. Carcinoame neuroendocrine, NEC (cu celule mici sau cu celule mari) (Ki 67 > 20% sau număr de mitoze > 20/10 HPF)

4. Neoplasme mixte neuroendocrine-nonneuroendocrine, MINEN

Grading-ul tumoral, pe baza indicelui de proliferare Ki-67, propus de ENETS (Rindi G, et al. Virchows Arch. 2006; 449: 395 - 401):

Grading propus pentru TNE

GRAD	Indexul mitotic (10 HPF*)	Indicele Ki-67 (%)
G1	< 2	< 3
G2	2 - 20	3 - 20
G3	> 20	> 20

*) Ki-67 se bazează pe evaluarea a cel puțin 500 celule în ariile cu cel mai mare număr de mitoze ("hot spots"); pentru determinarea indexului Ki-67 evaluarea vizuală ocazională nu se recomandă, ci se recomandă numărarea manuală pe imagini printate.

Indexul mitotic se exprimă ca număr de mitoze pe 10 HPF (high power field = 0,2 mm²), cel puțin 40 câmpuri evaluate în zona cu cea mai mare densitate de mitoze și se exprimă pe 10 HPF (2,0 mm²).

Strategiile terapeutice pentru TNE includ:

- ✓ rezecția chirurgicală a tumorii primitive,
- ✓ terapia cu analogi de somatostatin,
- ✓ imunoterapia (interferon),
- ✓ chimioterapia,
- ✓ radioterapia țintită pentru receptori peptidici (PRRT),
- ✓ tratamentul local al metastazelor hepatice (chemoembolizare transarterială, distrucția prin radiofrecvență, rezecția chirurgicală), precum și
- ✓ terapiile biologice: inhibitorii de mTOR și inhibitorii de receptori tirozinkinazici.

Rezecția chirurgicală a tumorii trebuie efectuată ori de câte ori tumora este localizată. Tratamentul cu analogi de somatostatină (Octreotid, Lanreotid) reprezintă un tratament eficient în controlul simptomatologiei de sindrom carcinoid și cu efect recent dovedit în reducerea volumului tumoral (Octreotid, studiul PROMID și Lanreotid autogel, studiul Clarinet și Clarinet-OLE), în cazul TNE G1 și G2, de ansă mijlocie, care au progresat, dar și în tumorile neuroendocrine pancreatice și intestinale cu Ki-67 < 10% atât pentru a preveni creșterea tumorală dar și a o inhiba. Profilul de siguranță al acestor medicamente este foarte bun, sunt bine tolerate; există însă și cazuri rezistente la tratament.

I. CRITERII DE DIAGNOSTIC

1. Examenul histopatologic cu imunohistochimie este obligatoriu

Imunohistochimie pozitivă pentru markerii pan-neuroendocrini: cromogranina A, sinaptofizina, enolaza specific neuronală (NSE), CD56.

Obligatoriu pentru încadrarea diagnostică este pozitivitatea a minim 2 markeri (cromogranina A, sinaptofizina, enolaza specific neuronală, CD56).

Pentru stabilirea agresivității tumorii este obligatorie determinarea indexului de proliferare Ki-67 sau a indexului mitotic.

În cazuri selecționate sunt necesare colorații specifice pentru următorii hormoni: serotonină, gastrină, insulină, glucagon, VIP, etc sau imunohistochimie pentru receptori de somatostatin.

2. Imagistica

Metodele imagistice tradiționale (radiografia toracică, ecografia abdominală, endoscopia digestivă superioară sau inferioară, TC torace, abdomen și pelvis, RMN abdomen și pelvis, echoendoscopia digestivă, bronhoscopia, scintigrafia osoasă cu tehneciu (dacă există simptomatologie specifică) pot evidenția o tumoră primară sau metastatică, fără a putea preciza însă natura neuroendocrină.

Metodele imagistice moleculare cu specificitate mai mare sunt: scintigrafia receptorilor de somatostatină Octreoscan, tomografia cu emisie de pozitroni (PET) cu trăsori selectivi cum ar fi 11C-5HTP sau 68Galium sau F-DOPA (fluoro dihidroxi-fenilalanina). PET-CT-ul cu 18-FDG este utilă doar în identificarea TNE slab diferențiate, anaplastice și a extinderii lor.

3. Criterii biochimice umorale

În ciuda anumitor limitări, cromogranina A este în prezent cel mai util marker circulant pentru tumorile carcinoide și pancreatice și este crescut la 60% până la 100% din NET-uri. La pacienții cu TNE G3 cromogranina A plasmatică este adesea normală, dar enolaza specific neuronală (NSE) în plasmă poate fi modificată.

Pentru tumorile carcinoide de intestin subțire se recomandă măsurarea 5-HIAA, a serotoninei și a cromograninei A. Nivelurile crescute de serotonină, măsurată în urină ca 5 acid hidroxiindolacetic (5HIAA) sunt corelate cu sindromul carcinoid și cu crizele carcinoide.

Markerii umorali specifici pentru diverse tipuri de tumori neuroendocrine sunt: gastrină, insulină, glucagon, ACTH - like, VIP, calcitonină, normetanefrine/metanefrine, etc.

4. Clinica

1. Sindromul carcinoid (flush, diaree, obstrucție bronșică, cianoză cutanată, boala cardiacă carcinoidă)
2. Alte manifestări clinice (durere abdominală, obstrucție intestinală, sindrom Cushing, acromegalie, etc)
3. Asimptomatic

Diagnosticul pozitiv de TNE se stabilește pe baza următoarelor criterii:

1. Diagnostic histopatologic de TNE cu imunohistochimie pozitivă pentru cromogranina A sau sinaptofizină sau NSE sau CD 56 și indexul de proliferare Ki-67/mitotic certifică diagnosticul de TNE și permit o clasificare corelată cu răspunsul la terapie și cu prognosticul bolii. De asemenea, pot fi pozitivi receptorii de somatostatină SSTR 2 și SSTR 5 pe examenul imunohistochimic la subtipuri selecționate de NET (Tumori neuroendocrine cu secreții hormonale specifice și NET G3).

2. Confirmare imagistică a tumorii primare și/sau a metastazelor (CT, RMN, echoendoscopia), scintigrafia tip Octreoscan sau PET-CT cu radiotrasori specifici.

3. Niveluri crescute de cromogranina A și/sau serotonină și/sau acid 5 hidroxiindolacetic (5-HIAA) cu semnificație clinică susțin diagnosticul de TNE funcțională. De asemenea, nivelul crescut seric al hormonilor imunoreactivi specifici pancreatici, gastrici, medulosuprarenali, ai celulelor parafoliculare C tiroidiene sau paraneoplazici susțin diagnosticul în cazuri selecționate.

Există cauze de rezultate **fals pozitive** ale dozării de cromogranină A (medicamente: inhibitori de pompă protonică, antagoniști de receptori H2; insuficiență renală; HTA; insuficiență cardiacă; ciroză hepatică; hepatită cronică; pancreatită; gastrită atrofică cronică; sindrom de colon iritabil; artrită reumatoidă; BPOC; hipertiroidism; diferite adenocarcinoame, etc.).

4. Tumorile neuroendocrine cu secreții hormonale specifice de tipul: insulinoamelor, gastrinoamelor, feocromocitoamelor, carcinoamelor medulare tiroidiene, etc. se diagnostichează prin teste specifice care evidențiază hormonul produs în exces în sânge (prin imunodozări) sau în țesutul tumoral (imunohistochimic).

Metode terapeutice:

1. Chirurgia radicală în boala locală/loco-regională sau citoreducțională în boala avansată/metastatică;
2. Tratamentul locoregional al metastazelor prin embolizarea sau chemoembolizarea arterei hepatice, ablație prin radiofrecvență (RFA), radioterapie internă selectivă (SIRT);

3. *Tratamentul medical cu analogi de somatostatină (Octreotid, Lanreotid) ca terapie de primă linie în TNE G1 și G2, nemetastazate care au progresat sau cu metastaze care au progresat sau nu, funcționale sau nefuncționale. TNE care au progresat sunt TNE cunoscute (rezecate curativ) la care la un bilanț imagistic de urmărire, se constată creșterea tumorii, apariția recidivei locoregionale sau a metastazelor. **Nu există** încă nici o indicație de folosire a analogilor de somatostatină **cu scop adjuvant în TNE G1 sau G2**, indiferent de localizarea tumorii primare sau pentru tratamentul posibilelor metastaze microscopice (ESMO 2012).*

4. *Chimioterapia sistemică;*

5. *Radioterapia externă pentru metastazele osoase și cerebrale;*

6. *Radioterapia cu analogi radioactivi de somatostatină: Indiu-DTPA-Octreotid, Ytriu90-DOTATOC și Lutețiu177-DOTA-Octreotat;*

7. *Tratament medical imunologic cu Interferon.*

Protocol de tratament

I. Principii

1. *Rezecția chirurgicală radicală sau citoreducțională a tumorii primare și metastazelor este indicația primară, utilă în orice moment al evoluției bolii dacă se poate face.*

2. *Tratamentul chimioterapic este indicat pentru TNE slab diferențiate, anaplazice, dar și pentru TNE pancreatice G1, G2 local avansate/metastazate.*

Se poate asocia cu analogi de somatostatină, dacă prezintă elemente clinice de sindrom carcinoid clinic manifest, pentru care analogii de somatostatină devin terapie adjuvantă.

3. *Tratamentul cu analogi de somatostatină controlează eficient simptomatologia clinică, nivelul seric de hormoni și progresia tumorală. Studiul PROMID a arătat reducerea volumului tumoral cu Octreotid 30 mg/28 zile în TNE G1 și G2, de ansă intestinală mijlocie care au progresat. Studiul Clarinet a arătat o creștere a supraviețuirii fără progresie la pacienții cu NET pancreatice și intestinale cu Ki-67 < 10%, care au prezentat stabilitatea bolii la includerea în studiu, indiferent de volumul tumoral hepatic. De asemenea, studiul Clarinet OLE a dovedit o creștere a folosirii Lanreotidului autogel 120 mg/28 zile la pacienții incluși în studiul Clarinet care au continuat tratamentul în studiul Clarinet OLE ceea ce a dovedit că analogul de somatostatină are și efect antitumoral.*

4. *Radioterapia cu analogi radioactivi de somatostatină (PRRT) este disponibilă în prezent doar în centre europene de referință.*

5. *Tratamentul medical imunologic cu Interferon.*

II. Criterii de includere în tratamentul cu analogi de somatostatină:

1. Diagnostic histopatologic de tumoră neuroendocrină G1/G2, cu imunohistochimie pozitivă pentru cromogranina A+/- sinaptofizină, +/- NSE și obligatoriu index de proliferare Ki-67/mitotic, funcțională sau nefuncțională, cu tumoră prezentă sau metastaze/resturi tumorale prezente postoperator;
2. Tumori neuroendocrine avansate, nefuncționale G1/G2, de ansă intestinală mijlocie sau cu localizare primară necunoscută la care s-au exclus localizările de altă origine decât ansa intestinală mijlocie, cu diagnostic histopatologic și imunohistochimie pozitivă pentru cromogranina A sau sinaptofizină sau NSE și obligatoriu index de proliferare Ki-67/mitotic (Studiul PROMID, RCP Octreotid LAR);
3. Tumori neuroendocrine G1 și un subset G2 (indice Ki-67 până la 10%) de origine mezenterică, pancreatică sau necunoscută (acolo unde a fost exclusă originea în hemicolonul stâng și rect), la pacienții adulți cu boală local avansată nerezecabilă sau la cei cu boală metastatică, cu diagnostic histopatologic și imunohistochimie pozitivă pentru cromogranina A sau sinaptofizină sau NSE și obligatoriu index de proliferare Ki-67/mitotic (Studiul Clarinet).
4. Prezența elementelor clinice de sindrom carcinoid și unul dintre markerii serici crescuți (cromogranina A +/- serotonină serică +/- 5-HIAA urinar);
5. Tumoră neuroendocrină slab diferențiată, TNE G3 (inclusiv NET bronhopulmonar, nerezecabil sau metastazat - NCCN 2017 -), cu condiția să fie însoțită de elemente clinice de sindrom carcinoid și confirmate de un marker seric cu nivel crescut +/- prezența receptorilor de somatostatina SSTR 2 și SSTR 5 în masa tumorală;
6. Tumori neuroendocrine diferențiate, funcționale, cu secreții hormonale specifice (gastrină, insulină, catecolamine, ACTH like, calcitonină, etc) care pe lângă tratamentul specific al acestor tumori (în funcție de hormonul secretat și imunohistochimia specifică) vor necesita și o corecție a unui sindrom clinic carcinoid asociat (cu serotonină serică crescută) sau care au receptori pentru somatostatina demonstrați în masa tumorală.

III. Criterii de urmărire terapeutică

- a) simptomatologie clinică de sindrom carcinoid;
- b) markeri serici: cromogranina A, serotonină, 5-HIAA;
- c) evaluarea răspunsului tumoral.

Prima evaluare se efectuează după 3 luni de tratament (a + b), apoi la 6 luni de tratament (a + b + c). Orice mărire a dozei de tratament (în limitele permise de protocol) necesită reevaluare la 3 luni (a + b).

Rezultatele evaluării:

- ameliorarea/controlarea simptomatologiei clinice
- scăderea concentrațiilor plasmatice ale markerilor hormonal
- stabilizarea/reducerea volumului tumoral, evaluat imagistic **justifică menținerea aceleiași doze. În caz contrar se recomandă creșterea dozei, în limitele prevăzute de protocol.**

IV. Posologie

1. Octreotid (forme cu eliberare prelungită - LAR) 30 mg i. m. la fiecare 4 săptămâni (28 de zile), cu posibilitatea creșterii progresive a dozei până la maxim 60 mg/28 zile (40 mg/28 zile; 50 mg/28 zile; 60 mg/28 zile).

- Pentru tratamentul pacienților cu simptome asociate tumorilor neuroendocrine funcționale gastro-entero-pancreatice (RCP Octreotid LAR) doza inițială este 30 mg, i. m. la fiecare 28 zile.

2. Lanreotid Autogel 120 mg - soluție injectabilă s.c. profund în regiunea gluteală, cu eliberare prelungită, conține acetat de lanreotidă, asigurând injectarea s.c. profund a 120 mg Lanreotid. Doza inițială recomandată este de 120 mg s.c. profund la interval 28 de zile.

Ținând cont de variabilitatea sensibilității tumorilor la analogii de somatostatină, este recomandat să se înceapă tratamentul cu injecții test de analogi de somatostatină cu acțiune scurtă (Octreotid 100 μ g x 3/zi subcutan), pentru a evalua calitatea răspunsului (simptome legate de tumora carcinoidă, secreții tumorale) și toleranță. Doza inițială este de o injecție de Lanreotid autogel s.c. profund la fiecare 28 zile sau Octreotid LAR 30 mg, i. m. odată la 28 de zile.

Doza maximă de Octreotid LAR este de 60 mg/28 zile, iar de Lanreotid autogel 120 mg/28 zile.

În lipsa răspunsului la doza maximă cu unul dintre analogii de somatostatin se recomandă reevaluarea pacientului într-o clinică universitară și schimbarea recomandării terapeutice cu celălalt analog de somatostatină (dacă a fost pe Octreotid LAR 60 mg/28 zile va trece pe Lanreotid autogel 120 mg/28 zile sau invers dacă a fost pe Lanreotid autogel 120 mg/28 zile va trece pe Octreotid LAR 60 mg/28 zile)

Administrarea se va face în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supravegherea medicului de familie sau a medicului prescriptor, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacității, reacțiilor adverse și vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

V. Monitorizarea tratamentului

Există obligativitatea înscrierii pacientului de către acest medic, în Registrul Național de Tumori Endocrine de la Institutul Național de Endocrinologie, abilitat de către Ministerul Sănătății, din momentul în care acesta va deveni funcțional.

Perioadele de timp la care se face monitorizarea de către medicul curant: endocrinolog/oncolog/gastroenterolog:

- după trei luni de tratament cu un analog de somatostatină la doza recomandată
- dacă se menține controlul terapeutic, cel puțin stabil sau beneficiu clinic, cu preparatul și doza recomandată anterior, reevaluarea se face la fiecare 6 luni de tratament
- dacă preparatul și doza recomandată de medicul curant nu sunt eficiente la 3 luni, se poate recomanda creșterea dozei, dar nu peste doza maximă recomandată în protocol, cu reevaluare după alte 3 luni.

VI. Criterii de întrerupere a terapiei

- *progresia bolii, evidențiată imagistic, pe doza maximă admisă (Octreotid LAR 60 mg/28 zile sau Somatuline autogel 120 mg/28 zile), dar în absența simptomatologiei clinice de sindrom carcinoid*
- *aparitia reacțiilor adverse severe sau a contraindicațiilor*
- *lipsa de complianță la tratament și monitorizare*
- *decesul pacientului*

VII. PRESCRIPTORI: medicii endocrinologi și/sau oncologi și/sau gastroenterologi.

DCI Everolimus

b. TUMORI NEURO-ENDOCRINE

I. Indicație - Tumori neuroendocrine nefuncționale, nerezecabile sau metastatice, bine diferențiate (de gradul 1 sau gradul 2), de origine pulmonară, la adulți cu boală progresivă.

II. Criterii de includere

1. Tumora neuro-endocrină bine diferențiată (confirmat histologic)
2. Boală local avansată nerezecabilă, metastazată sau recidivată (chirurgical nerezecabilă)
3. Origine pulmonară (localizarea tumorii primare)
4. Probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiții de siguranță: funcții medulară hematogenă, renală și hepatică adecvate
5. Vârsta mai mare sau egală cu 18 ani

III. Criterii de excludere:

1. Pacienți care prezintă o hipersensibilitate la everolimus sau alte rapamicine (sirolimus, temsirolimus)
2. Pacienți cu metastaze la nivelul SNC care nu sunt controlate neurologic
3. Boala slab diferențiată cu indice de proliferare (ki-67) crescut.

În acest context, apreciem că medicamentul cu DCI Sunitinibum este singura alternativă ce acționează ținut asupra tumorilor neuroendocrine pancreatice (pNET) bine diferențiate, nerezecabile sau metastatice, la adulți care au prezentat progresia bolii.

4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, generice care nu au DCI compensată în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 12 luni



În raportul de evaluare a medicamentului Sutent publicat pe site-ul Agenției Europene a Medicamentului în vederea autorizării centralizate a acestuia (*London, 21 October 2010, EMA/CHMP/669554/2010, Human Medicines Development and Evaluation, Assessment report for Sutent*), se menționează că supraviețuirea estimată în cazul pacienților diagnosticați cu tumori neuroendocrine pancreatice (pNET) bine diferențiate, nerezecabile sau metastatice, la adulți care au prezentat progresia bolii este de 1-3 ani.

Supraviețuirea acestor pacienți, tratați cu cea mai bună îngrijire paliativă este de 20,5 luni, conform informațiilor prezentate în raportul NICE.

Conform articolului intitulat „*Sunitinib in pancreatic neuroendocrine tumors: updated progression-free survival and final overall survival from a phase III randomized study*”, de S. Faivre și colaboratorii, publicat în revista *Annals of Oncology* 28: 339–343, 2017, la data de 10 Noiembrie 2016, în care sunt analizate rezultatele studiului clinic cu protocol A6181111, terapia cu sunitinib crește semnificativ mediana supraviețuirii fără progresie a bolii comparativ cu placebo (12.6 luni versus 5.8 luni, HR: 0.32; 95% CI 0.18–0.55; $P < 0.000015$). În același document se menționează că analiza efectuată după 5 ani de la încheierea studiului, a evidențiat că mediana supraviețuirii globale obținută în urma terapiei cu sunitinib este 38,6 luni, versus 29,1 luni, în urma administrării de placebo (HR, 0.73; 95% CI 0.50–1.06; $P < 0.094$), în condițiile în care 69% dintre pacienții de pe brațul cu placebo au trecut pe brațul cu sunitinib. Aceste rezultate au fost obținute fără a fi aplicată ajustarea pentru regimul încrucișat. Prin aplicarea metodei de ajustare a datelor pentru încrucișare, mediana supraviețuirii globale pe brațul placebo a fost de 13.2 luni, 95%CI 9.2–38.5 (HR 0.34 (0.14–1.28), $P < 0.094$).

În raportul de evaluare pentru Afinitor (DCI Everolimus) publicat pe site-ul Agenției Europene a Medicamentului (2 September 2011, EMA/723893/2011, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report Afinitor) se precizează că mediana supraviețuirii globale în cazul tumorilor neuroendocrine de origine pancreatică, stadiu metastatic este de 17 luni.

4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, generice care nu au DCI compensată în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică pentru care tratamentul crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni

Având în vedere rezultatele studiului clinic cu protocol A6181111 analizate în rapoartele emise de autoritatea de evaluare a tehnologiilor medicale din Franța (Haute Autorité de Santé - HAS), de către instituția care realizează evaluarea tehnologiilor medicale în Anglia, Irlanda de Nord și Țara Galilor (NICE) și de către instituția care realizează evaluarea tehnologiilor medicale în Scoția (SMC), concluzionăm că este îndeplinit acest criteriu de evaluare.

4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, generice care nu au DCI compensată în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, pentru tratamentul bolilor rare nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului

Un inventar complet al bolilor rare din Europa, este publicat pe site-ul Orphanet sub forma unei liste. Datat ianuarie 2020, documentul intitulat *List of rare diseases and synonyms: Listed in alphabetical order*, menționează printre afecțiunile încadrate ca boli rare următoarele:

- ❖ tumorile neuroendocrine nefuncționale (numărul ORPHA 506075)
- ❖ tumori neuroendocrine pancreatice producătoare de serotonină (numărul ORPHA 506090)
- ❖ carcinom neuroendocrin de pancreas (numărul ORPHA 506098).

Conform articolului intitulat „*Non-functional neuroendocrine tumors of the pancreas: Advances in diagnosis and management*”, publicat în revista *World J Gastroenterol* în anul 2015, autori Jordan M Cloyd et al., tumorile pancreatice neuroendocrine având statut de boală rară, reprezintă 7% dintre toate tipurile de tumorile neuroendocrine și respectiv 1-2 % dintre toate neoplazmele pancreatice. Incidența tumorilor neuroendocrine pancreatice crește semnificativ după vârsta de 40 ani, fiind raportat un maxim al incidenței la vârsta de 65 de ani. 60-90% dintre aceste tumori sunt nefuncționale și în general asimptomatice, majoritatea pacienților prezentând metastaze la distanță la momentul diagnosticului.

5. PUNCTAJ

CRITERII DE EVALUARE	PUNCTAJ
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1 HAS –Beneficiu terapeutic moderat	7
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică care au primit avizul pozitiv, fără restricții comparativ cu RCP, din partea autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC)	15
2.2. IQWiG / G-BA- rapoarte de evaluare nepublicate	15
3. Statutul de compensare în statele membre ale UE pentru DCI Sunitinibum : 20 de state membre ale UE rambursează acest medicament	25



4. Stadiul evolutiv al patologiei	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, generice care nu au DCI compensată în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 12 luni	0
4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, generice care nu au DCI compensată în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică pentru care tratamentul crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni	10
4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, generice care nu au DCI compensată în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, pentru tratamentul bolilor rare nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului	10
TOTAL	82

6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI Sunitinibum** indicat pentru „*tratamentul tumorilor neuroendocrine pancreatice (pNET) bine diferențiate, nerezecabile sau metastatice, la adulți care au prezentat progresia bolii*”, a întrunit punctajul de **inclusiune 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.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Sunitinibum „*indicat pentru tratamentul tumorilor neuroendocrine pancreatice (pNET) bine diferențiate, nerezecabile sau metastatice, la adulți care au prezentat progresia bolii*”,.

Raport finalizat la data de: 06.08.2020

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