



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: SORAFENIBUM

INDICAȚIA: CARCINOM TIROIDIAN DIFERENȚIAT

Data depunerii dosarului	08.04.2015
Număr dosar	24475

PUNCTAJ: 80



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

1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: SORAFENIBUM
- 1.2. DC: NEXAVAR 200 mg comprimate filmate
- 1.3 Cod ATC: L01XE05
- 1.4. Data eliberării APP: 19.07.2006
- 1.5. Detinatorul APP: Bayer Pharma AG, Germania
- 1.6. Tip DCI: orfan
- 1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	Comprimate filmate
Concentrația	200 mg
Calea de administrare	Orală
Mărimea ambalajului	Cutie x 4 blistere din PP/Al x 28 comprimate filmate

1.8. Pret (RON)

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	15,939.09 RON (Canamed ed. ianuarie 2015) 13,957.14 RON (depus la MS în 20.03.2015)
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	142.31 RON 124.62 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
Nexavar este indicat pentru tratamentul pacienților cu carcinom tiroidian diferențiat (papilar/folicular/cu celule Hürthle) progresiv, local avansat sau metastatic refractar la tratamentul cu iod radioactiv.	200 mg/zi	400 mg x2/zi	800 mg/zi	Tratamentul va continua până se observă un beneficiu clinic sau apare o toxicitate inacceptabilă





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. RECOMANDĂRILE GHIDURILOR EUROPENE

Ghidul clinic privind Cancerul tiroidian publicat de Societatea Oncologică Europeană (ESMO 2012) menționează că 60-80% dintre neoplasmale tiroidiene detectate sunt carcinoame micropapulare (< 1 cm) care determină un prognostic excelent al bolii pe termen lung.

❖ **Tratamentul în neoplasmul tiroidian diferențiat**

- **tiroidectomie** – totală sau parțială; proceduri chirurgicale mai puțin extinse se utilizează după intervențiile realizate pentru a înlătura tumorile tiroidiene benigne, dacă neoformațiile sunt mici, intratiroidale, formațiuni de tip clasic papilar sau folicular minimum invazive (**nivel de recomandare I A**);
- **administrarea de I₁₃₁** – urmărește extirparea țesutului tiroidian remanent și a potențialei tumori reziduale; procedura reduce riscul de recurență locală și facilitează monitorizarea pe termen lung a tiroglobulinei serice și diagnosticul bazat pe scanarea completă (WBS) a iodului radioactiv din corp; ablația cu iod radioactiv este indicată la pacienții care prezintă risc crescut (**nivel de recomandare IV B**) și nu este recomandată la cei cu risc scăzut (**nivel de recomandare IV D**); pentru o ablație tiroidiană eficientă se va administra hormon recombinant uman TSH în timp ce pacientul este tratat cu levotiroxin (LT4) - **nivel de recomandare I A**;
- **monitorizare** – pe termen scurt sau lung.

❖ **Tratamentul patologiei metastatice**

- ♦ asocierea tratamentului chirurgical terapiei cu iod radioactiv este indicată în patologia local-regională (**nivel de recomandare IV B**);
- ♦ radioterapia externă poate fi indicată când excizia chirurgicală completă nu este posibilă sau când asimilarea iodului radioactiv nu este semnificativă;
- ♦ chimioterapia nu este indicată datorită numărului redus de date privind eficacitatea rezultatelor (**nivel de recomandare IV D**); se recomandă includerea pacienților în studii clinice experimentale cu terapii țintite;
- ♦ s-a încercat reducerea diferențierii neoplasmului tiroidian în cazul asimilării insuficiente de I₁₃₁ cu retinoizi și tiazolidindione dar rezultatele obținute au fost slabe;
- ♦ **inhibitorii tirozin kinazei**: motesanibum, axitinibum, **sorafenibum**, sunitinibum și pazopanibum; aceste medicamente nu sunt specifice unei proteine oncogene dar acționează asupra mai multor receptori de tirozin kinază și factori de creștere celulară (de exemplu VEGF); în general sunt bine tolerate, cele mai frecvente efecte adverse fiind oboseală, scăderea în greutate, diaree, greață, hipertensiune, reacții cutanate (la nivelul mâinilor și picioarelor);
- ♦ **terapia cu levotiroxină (LT4)**– reprezintă o parte importantă a tratamentului în cancerul tiroidian; se urmărește substituția hormonului tiroidian și inhibarea creșterii potențiale a TSH



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 celulele tumorale (terapia de supresie TSH); această terapie prezintă beneficiu terapeutic în cazul pacienților cu risc crescut de cancer tiroidian, caz în care reduce progresul patologiei metastatice respectiv mortalitatea (**nivel de recomandare IV B**).

Managementul pacienților care prezintă noduli și neoplasm tiroidian diferențiat a fost reglementat de Asociația Americană privind Patologiile Tiroidei (*American Thyroid Association*) care a publicat un ghid în revista *Thyroid* (2009).

Conform ghidului, majoritatea pacienților sunt supuși unor tratamente chirurgicale și/sau cu iod radioactiv; o parte dintre subiecți prezintă o creștere progresivă și o răspândire metastatică a bolii.

Au fost propuse o serie de tratamente țintite a căror eficacitate a fost demonstrată în studii clinice de fază II, pentru axitinibum, motesanibum, **sorafenibum**, pazopanibum și talidomidă; alte medicamente sunt analizate în trialuri clinice, în desfășurare.

Schemele terapeutice propuse, în urma cercetărilor întreprinse, cuprind următoarele 5 opțiuni de tratament:

- ✚ **inhibitori ai căilor de semnalizare oncogene** – au acțiune țintită pe receptorii transmembranari ai tirozin kinazei (inhibitori ai kinazelor RET, RAS, RAF și MEK); au fost studiate și medicamente oncogene cu acțiune țintită în neoplasmul folicular tiroidian și asupra celulelor Hurtle;
- ✚ **modulatori ai creșterii și apoptozei** – activatori ai receptorilor PPAR γ (proliferatori peroxizomici activatori ai receptorilor gamma); rexinoizi activatori ai receptorului retinoid X (RXR); bortelizomib (inactivator al proteozomilor canceroși); derivați de geldanomicinum (acționează asupra proteinei hsp-90=*Heat Shock Protein-90*);
- ✚ **inhibitori ai angiogenezei** – acționează la nivelul receptorilor factorilor endoteliali vasculari de creștere (VEGF) precum și asupra altor participanți care semnalizează cascada responsabilă de neoangiogenează; limitează dezvoltarea neoplasmelor prin restricția alimentării cu sânge; studii clinice cu aceste medicamente administrate în toate subtipurile de cancer tiroidian se desfășurau, la momentul publicării prezentului ghid;
- ✚ **imunomodulatori** – stimulează obținerea unui răspuns imun, prin creșterea activității celulelor (dendritice) antigenice; benefic terapeutic a fost analizat prin studii clinice de fază I, dar nu a vizat cancerul tiroidian;
- ✚ **terapia genică** – studii preclinice au demonstrat o oarecare eficacitate în liniile celulare din cancerul tiroidian; se urmărește introducerea unor gene toxice aflate sub controlul unor promotori specifici tiroidei sau prin restabilirea supresorului tumoral p53.

Conform unui articol publicat în revista *Endocrinology* (2012) referitor la *optimizarea terapiei pentru cancerul tiroidian diferențiat refractar la tratamentul cu iod radioactiv*, majoritatea pacienților care prezintă neoplasm tiroidian sunt tratați prin metode chirurgicale, iod radioactiv și supresia TSH.



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 anul 2012 au fost estimate 56 400 cazuri noi (peste 76% femei) și s-au înregistrat 1780 decese datorate cancerului tiroidian. Neoplasmul tiroidian diferențiat (apare în peste 90% din cazurile de cancer tiroidian) poate prezenta formațiuni papilare, foliculare și celule Hurtle. 85% dintre pacienți sunt tratați chirurgical, cu iod radioactiv și supresie TSH, majoritatea cu un prognostic bun (o rată de supraviețuire relativă timp de 5 ani de 98%). Valoarea mediană a supraviețuirii după 10 ani de la debutul patologiei tiroidiene metastatice este de aproximativ 42%, iar evoluția este variabilă dependent de vârstă, histologie, localizare, mărime a tumorilor și răspuns la terapia cu iod radioactiv.

Managementul pacienților diagnosticați cu neoplasm tiroidian diferențiat metastatic cuprinde 3 scheme terapeutice:

- ♦ **monitorizare** anterior administrării terapiei sistemice; pacienții refractari la terapia cu iod radioactiv parcurg o perioadă de stabilitate sau înregistrează o progresie lentă și asimptomatică astfel că se pot bucura mulți ani de o calitate bună a vieții fără să fie necesară începerea tratamentului sistemic;
- ♦ **tratamente locale** pentru patologia metastatică depind de locul de apariție și gradul de dezvoltare; cele mai frecvente situsuri de localizare ale metastazelor sunt oasele, creierul, ficatul și pielea; se recomandă intervenții chirurgicale, terapia cu radiații externe (EBRT), chemembolizare transarterială;
- ♦ **terapie sistemică** – pacienții refractari la tratamentul cu iod radioactiv administrat timp de 12 luni, în special dacă prezintă patologie simptomatică sau la care boala le pune în pericol viața vor primi tratament cu:
 - ♦ **doxorubicinum** (chiar dacă nu a fost demonstrată o eficacitate semnificativă, de aceea utilizarea medicamentelor citotoxice trebuie să fie o ultimă opțiune terapeutică);
 - ♦ **inhibitori de tirozin-kinază: sorafenibum, sunitinibum, pazopanibum** – medicamente antiangiogenice orale utilizate în studii clinice de fază II la pacienții cu patologie progresivă refractară la terapia cu iod radioactiv .

3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN TARILE UNIUNII EUROPENE

Medicamentul este rambursat în 21 țări ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Bulgaria, Cipru, Danemarca, Estonia, Finlanda, Germania, Grecia, Irlanda, Letonia, Lituania, Luxemburg, Olanda, Polonia, Portugalia, Slovacia, Slovenia, Spania, Suedia, Ungaria.



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

4. PUNCTAJ

Criteriu de evaluare	Nr. puncte
Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care 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. În plus pentru aceste boli nu există nici o metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu terapeutic semnificativ celor care suferă de această acțiune	55
Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 21 țări	25
Total Punctaj	80

5. CONCLUZIE

Conform OMS 387/2015 care modifică și completează OMS 861/2014 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, DCI Sorafenibum **întrunește**, pentru indicația cancer tiroidian diferențiat, **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.

Șef DETM

Dr. Vlad Negulescu

