



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

VANDETANIBUM

INDICAȚIA

CAPRELSA ESTE INDICAT ÎN TRATAMENTUL NEOPLASMULUI MEDULAR TIROIDIAN AGRESIV ȘI SIMPTOMATIC LA PACIENȚI CU FORMA DE BOALĂ LOCAL AVANSATĂ, INOPERABILĂ SAU CU FORMA DE BOALĂ METASTAZATĂ

Data depunerii dosarului	19.10.2017
Număr dosar	31988

PUNCTAJ: 75



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: VANDETANIBUM

1.2. DC: CAPRELSA

1.3 Cod ATC: L01XE12

1.4. Data eliberării APP: Ianuarie 2012

1.5. Detinatorul de APP : SANOFI GENZYME - OLANDA

1.6. Tip DCI: nou

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

Forma farmaceutică	comprimat filmat
Concentrația	100 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	Cutie x 30 comprimate filmate

1.8. Preț

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	6884.67 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	229.48 lei/cpr.film.

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Caprelsa [1]

Indicație terapeutică	Doza zilnică recomandată	Durata medie a tratamentului conform RCP
<p>Caprelsa este indicat în tratamentul neoplasmului medular tiroidian (NMT) agresiv și simptomatic la pacienți cu forma de boală local avansată, inoperabilă sau cu forma de boală metastazată.</p> <p>Caprelsa este indicat la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 5 ani și peste.</p> <p>La pacienții la care mutația genei RET (Rearranged during Transfection) nu este cunoscută sau este negativă, înaintea luării deciziei de tratament individual, trebuie luat în considerare un posibil beneficiu scăzut.</p>	<p>Adulți: 300 mg/zi cu sau fără alimente</p> <p>Copii și adolescenți: doza depinde de aria suprafeței corporale și este exprimată în mg/m².</p>	<p>Până la progresia bolii sau până când beneficiile continuării tratamentului nu mai depășesc riscul, considerând prin aceasta severitatea evenimentelor adverse în corelație cu gradul de stabilizare clinică a statusului tumorii.</p>

Dacă se omite o doză, trebuie administrată imediat ce pacientul își amintește. Dacă au mai rămas mai puțin de 12 ore până la administrarea următoarei doze, pacientul nu trebuie să utilizeze doza omisă. Pacienții nu trebuie să utilizeze o doză dublă (două doze simultan) pentru a compensa o doză uitată. Pacienții tratați cu Caprelsa trebuie să primească cardul de alertă pentru pacient și trebuie informați despre riscurile administrării medicamentului.



MINISTERUL SĂNĂȚĂII

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

Ajustări ale dozei la pacienți adulți cu NMT

- intervalul QTc trebuie evaluat cu atenție înaintea inițierii tratamentului,
- în cazul apariției unui eveniment de gradul 3, conform Criteriilor de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse (CTCAE), sau de toxicitate mai mare sau a prelungirii intervalului QTc pe ECG, administrarea de vandetanib trebuie oprită, cel puțin temporar, și reinițată cu o doză mai mică atunci când toxicitatea sa remis sau s-a ameliorat până la gradul 1 CTCAE,
- doza zilnică de 300 mg poate fi redusă la 200 mg (2 comprimate de 100 mg) și apoi la 100 mg, dacă este necesar,
- pacientul trebuie monitorizat adecvat,
- din cauza timpului de înjumătățire plasmatică de 19 zile, este posibil ca reacțiile adverse, inclusiv prelungirea intervalului QTc, să nu se remită rapid.

Doze la copii și adolescenți cu NMT

- se stabilește în funcție de aria suprafeței corporale și este exprimată în mg/m²

Tabelul 1: nomograma administrării la copii și adolescenți cu NMT

Aria suprafeței corporale (m ²)	Doza inițială (mg) ^a	Creșterea dozei (mg) ^b atunci când este bine tolerată, după 8 săptămâni de administrare a dozei inițiale	Scăderea dozei (mg) ^c
0,7 - <0,9	100 în fiecare a doua zi	100 zilnic	-
0,9 - <1,2	100 zilnic	Schemă pentru 7 zile: 100-200-100-200-100-200-100	100 în fiecare a doua zi
1,2 - <1,6	Schemă pentru 7 zile: 100-200-100-200-100-200-100	200 zilnic	100 zilnic
≥ 1,6	200 zilnic	300 zilnic	Schemă pentru 7 zile: 100-200-100-200-100-200-100

^a Doza inițială este doza cu care trebuie început tratamentul.

^b Dozele de vandetanib mai mari de 150 mg/m² nu au fost investigate în studiile clinice la copii și adolescenți.

^c Pacienții cu o reacție adversă care necesită scăderea dozei trebuie să înceteze administrarea de vandetanib timp de cel puțin o săptămână. Ulterior, administrarea poate fi reluată cu doza redusă, atunci când reacțiile adverse s-au remis complet.

Ajustări ale dozei la copii și adolescenți cu NMT

- în cazul unui eveniment de gradul 3 CTCAE, de toxicitate mai mare sau de prelungire a intervalului QTc pe ECG, administrarea vandetanibului trebuie oprită, cel puțin temporar, și reluată cu doza redusă, atunci când toxicitatea s-a remis sau s-a ameliorat până la gradul 1 CTCAE,



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

- pacienții tratați cu doza inițială (a în Tabelul 1), trebuie să reînceapă administrarea cu doza redusă (c în Tabelul 1),
- pacienții tratați cu o doză crescută (b în Tabelul 1), trebuie să reînceapă administrarea cu doza inițială (a în Tabelul 1),
- dacă apare un alt eveniment advers de gradul 3 conform criteriilor terminologiei comune pentru evenimentele adverse (CTCAE), de toxicitate mai mare, sau prelungirea intervalului QTc pe ECG, administrarea Caprelsa trebuie oprită cel puțin temporar și reluată cu doza redusă (c în Tabelul 1), atunci când toxicitatea s-a remis sau s-a ameliorat până la gradul 1 CTCAE,
- dacă apare încă un eveniment de gradul 3 CTCAE, de toxicitate mai mare sau prelungirea intervalului QTc pe ECG, administrarea de vandetanib trebuie oprită permanent,
- pacientul trebuie monitorizat în mod adecvat,
- din cauza timpului de înjumătățire plasmatică de 19 zile, este posibil ca reacțiile adverse, inclusiv prelungirea intervalului QTc, să nu se remită rapid.

Copii și adolescenți

- Caprelsa nu trebuie administrat la copii cu vârsta sub 5 ani,
- siguranța și eficacitatea utilizării Caprelsa la copii cu vârsta sub 5 ani nu au fost stabilite, deoarece nu sunt disponibile date,
- nu există experiență la copii și adolescenți cu NMT ereditar, cu vârsta sub 9 ani
- la pacienții cu vârsta cuprinsă între 5 și 18 ani, doza trebuie stabilită în conformitate cu nomograma din Tabelul 1,
- dozele de vandetanib mai mari de 150 mg/m² nu au fost utilizate în studiile clinice la copii și adolescenți.

Vârstnici

- nu este necesară ajustarea dozei inițiale pentru pacienții vârstnici,
- datele clinice pentru vandetanib la pacienții cu NMT cu vârsta peste 75 de ani sunt limitate.

Insuficiență renală la pacienții adulți cu NMT

- un studiu de farmacocinetică efectuat la voluntari cu forme ușoare, moderate și severe de insuficiență renală a arătat că expunerea la vandetanib după administrarea unei singure doze crește până la de 1,5 ori la pacienții cu insuficiență renală ușoară, până la de 1,6 ori la pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance al creatininei ≥ 30 și < 50 ml/min) și până la de 2 ori la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance sub 30 l/min) la momentul initial,
- datele clinice sugerează că la pacienții cu forme ușoare de insuficiență renală nu este necesară nicio modificare a dozei inițiale,
- datele privind administrarea dozei de 300 mg la pacienții cu insuficiență renală moderată sunt limitate: doza a trebuit scăzută la 200 mg la 5 din 6 pacienți. Doza inițială ar putea fi redusă la 200 mg la pacienții cu insuficiență renală moderată; totuși, nu s-au stabilit siguranța și eficacitatea administrării dozei de 200 mg,



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

-
- vandetanibul nu este recomandat pentru utilizare pacienților cu insuficiență renală severă, deoarece datele disponibile la această grupă de pacienți sunt limitate, iar siguranța și eficacitatea medicamentului nu au fost stabilite.

Insuficiență renală la copii și adolescenți cu NMT

- nu există experiență privind utilizarea vandetanibului la copii și adolescenți cu insuficiență renală,
- având în vedere datele disponibile la pacienții adulți cu insuficiență renală:
 - nu este recomandată nicio modificare a dozei inițiale la copii și adolescenți cu insuficiență renală ușoară,
 - doza scăzută, așa cum este specificată în Tabelul 1, poate fi utilizată la copii și adolescenți cu insuficiență renală moderată,
 - este necesar ca medicul să stabilească tratamentul pentru fiecare pacient în parte, în special la copii și adolescenți cu aria suprafeței corporale mica,
 - vandetanibul nu este recomandat la copii și adolescenți cu insuficiență renală severă.

Insuficiență hepatică

- utilizarea vandetanibului nu este recomandată la pacienții adulți și copii și adolescenți cu insuficiență hepatică (valori ale bilirubinemiei de peste 1,5 ori mai mari decât limita superioară a valorilor normale (LSVN), acest criteriu nefiind aplicabil pacienților cu sindrom Gilbert și celor cu valori ale alanin aminotransferazei (ALAT), aspartat aminotransferazei (ASAT) sau fosfatazei alcaline (ALP) mai mari decât 2,5 ori LSVN, sau mai mari decât 5,0 ori LSVN dacă au fost evaluate de către medic ca fiind legate de metastaze hepatice), deoarece datele referitoare la pacienții cu insuficiență hepatică sunt limitate, iar siguranța și eficacitatea medicamentului nu au fost stabilite,
- datele farmacocinetice provenite de la voluntari sugerează că nu este necesară nicio modificare a dozei inițiale la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă

Menționăm că pe site-ul WHO/ATC nu este precizată Doza Zilnică Definită (DDD) pentru DCI Vandetanib.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. HAS

Medicamentul cu DCI Vandetanib a fost evaluat de autoritatea competentă franceză pentru indicația: „tratamentul neoplasmului medular tiroidian (NMT sau CMT) agresiv și simptomatic la pacienți cu forma de boală local avansată, inoperabilă sau cu forma de boală metastazată. La pacienții la care mutația genei RET (Rearranged during Transfection) nu este cunoscută sau este negativă, înaintea luării deciziei de tratament individual, trebuie luat în considerare un posibil beneficiu scăzut” [2].

Analiza informațiilor disponibile privind eficacitatea și siguranța

În vederea evaluării tehnice, producătorul a prezentat date clinice din 3 studii:



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

- două studii non-comparative de fază II care au utilizat doze diferite și au inclus: 30 de pacienți (studiul 08, cu 300 mg) și 19 pacienți pentru doza de 100 mg, studiul 68; aceste studii nu au fost utilizate pentru analiza eficacității medicamentului vandetanib,
- un studiu clinic de fază III versus placebo (studiul 58/ZETA) descris în raportul de evaluare HAS.

Eficacitatea medicamentului Vandetanib

Informații privind eficacitatea medicamentului Vandetanib au provenit din studiul clinic ZETA/58 desfășurat în perioada (23/11/2006-31/07/2009) randomizarea pacienților fiind efectuată între 11/2006 și 10/2007). Acesta a avut un design randomizat, dublu-orb controlat cu placebo, de fază III care a urmărit demonstrarea eficacității și siguranței medicamentului Caprelsa administrat în doze de 300 mg pe zi, pacienților cu cancer medular tiroidian, forma nerezecabilă, local avansată sau metastatică.

Criterii de includere

- pacienți cu vârsta de 18 ani sau mai mare,
- diagnostic de carcinom medular tiroidian (CMT) confirmat histologic, forma local avansată, nerezecabilă sau metastatică, ereditară sau sporadică inoperabilă,
- status de performanță conform OMS, era cuprins între 0 și 2,
- CTN (nivelul de calcitonină) ≥ 500 pg/mL (unități convenționale) sau $\geq 146,3$ pmol/L (unități standard internaționale),
- toți pacienții (cu excepția celor cu CMT ereditar care au avut o mutație RET documentată în linia germinativă) au trebuit să prezinte o probă tumorală pentru testare,
- prezența unei singure tumori cu dimensiunea ≥ 2 cm sau a mai multor leziuni cu următoarele caracteristici:
 - cu o tehnică prin care se obține o secțiune de cel puțin 5 mm – suma diametrelor ≥ 4 cm (excluzând leziunile mai mici de 2 cm) sau
 - cu o tehnică prin care se obține o secțiune de cel puțin 5 mm – suma diametrelor ≥ 2 cm (excluzând leziunile mai mici de 1 cm și fără noduli limfatici cu dimensiunea $<1,5$ cm),
- speranță de viață ≥ 12 săptămâni,
- pacienți care pot lua un comprimat pe cale orală.

Criterii de non-includere

- intervenție chirurgicală majoră sau radioterapie în ultimele 4 săptămâni anterior randomizării (separat de radioterapia paliativă),
- ultima doză de chimioterapie administrată cu 4 săptămâni anterior randomizării,



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

- metastaze cerebrale sau compresia măduvei spinării, dacă nu a fost tratată cu cel puțin 4 săptămâni anterior primei doze și stabile fără tratament cu steroizi, timp de 10 zile,
- afecțiune cardiacă semnificativă care poate crește riscul de aritmie ventriculară.

Tratamentul administrat a constat din vandetanib și placebo. Pacienții au fost randomizați 2:1 în grupurile următoare:

- ✓ vandetanib (Caprelsa) 300 mg pe zi, n=231,
- ✓ placebo, n=100.

Conform protocolului inițial, tratamentul administrat dublu-orb a fost continuat până la obținerea progresiei bolii determinate de investigator; ulterior pacienții au putut sau nu să fie tratați cu vandetanib, tratamentul fiind cunoscut (administrat în regim deschis).

Printr-un amendament la protocol, aprobat în ianuarie 2010, s-a autorizat utilizarea vandetanibului chiar dacă nu a fost constatată o progresie obiectivă.

Obiectivul principal a fost supraviețuirea fără progresia bolii, definită ca perioada cuprinsă între randomizare și progresia bolii sau decesul indiferent de cauză (populația aflată în intenție de tratament).

Analiza finală a fost planificată după apariția a cel puțin 90 de evenimente privind supraviețuirea fără progresia bolii. Protocolul inițial a anticipat, de asemenea, analiza supraviețuirii fără progresia bolii pentru pacienții care prezintă mutație RET. Un amendament la protocol, publicat în mai 2009 (după finalizarea recrutării pacienților) a exclus analiza din cauza dificultăților în stabilirea stadiului mutației.

Obiectivele secundare urmărite au fost:

- procentul de răspuns obiectiv global, conform criteriilor RECIST,
- supraviețuirea generală,
- procentul de evaluări ale bolii definite ca răspuns parțial sau complet sau ca boală stabilă timp de cel puțin 24 de săptămâni,
- procentul de răspuns biochimic complet sau parțial în funcție de nivelurile de calcitonină și antigen carcinoembrionic,
- perioada până la agravarea durerii, criteriu care asociază scorul maxim al durerii, conform scorului BPI (Brief Pain Inventory) și nevoii de a utiliza analgezice opioide, raportate de pacienți.

Răspunsul global și evaluarea bolii au fost analizate printr-o monitorizare centralizată independentă.

Rezultatele obținute

331 pacienți diagnosticați cu neoplasm nerezecabil, local avansat sau metastatic au fost randomizați astfel: 231 în brațul vandetanib și 100 în brațul placebo. Vârsta participanților din studiu a fost cuprinsă între 18 și 84 de ani; aceștia au provenit din 23 de țări. 331 pacienți au fost incluși în setul de analiză



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

completă iar 330 au fost înrolați în setul de analize de siguranță. Anterior înrolării în studiu, majoritatea pacienților au avut CMT sporadic (non-ereditar), iar mai mult de jumătate dintre pacienți nu au urmat o terapie sistemică pentru CMT.

Obiectivul principal - SFP

- ✓ mediana SFP pentru populația totală a studiului a fost de 30.5 luni după vandetanib versus 19.3 luni după placebo (HR 0.46, $p < 0.001$, rezultat semnificativ statistic),
- ✓ tratamentul cu vandetanib a întârziat progresia bolii cu 11.2 luni în comparație cu placebo,
- ✓ analizele de sensibilitate pe diferite subrupuri de pacienți (spre exemplu grupuri ca: bărbați/femei, WHO PS \geq 1/WHO PS=0, metastatic/avansat local, cu răspuns la terapia anterioară/fără răspuns la terapia anterioară, mai mult decât o terapie anterioară/nici o terapie anterioară) au arătat ca diferențele de PFS între vandetanib și placebo se păstrează.

Obiectivele secundare

- ✓ 45% și, respectiv, 13% dintre pacienți au prezentat un răspuns obiectiv tumoral în brațul vandetanib, respectiv placebo (rezultat semnificativ statistic),
- ✓ dintre cei 13 pacienți care au avut un răspuns tumoral obiectiv în grupul placebo, doar 1 pacient a avut un răspuns care a început în timp ce pacientul primea placebo; restul de 12 pacienți au avut un răspuns după ce pacientul a trecut din brațul placebo în brațul vandetanib,
- ✓ 87% dintre pacienți au obținut un control al bolii în brațul vandetanib comparativ cu 71% în brațul placebo (rezultat semnificativ statistic),
- ✓ timpul până la agravarea durerii (TWP) a fost semnificativ întârziat în brațul vandetanib comparativ cu placebo,
- ✓ datele pentru CTN (calcitonină) și CEA (antigen carcinoembrionic) au fost colectate în timpul fazei randomizate a studiului, pentru a evita influența potențială a pacienților care au trecut de pe placebo pe tratamentul cu vandetanib,
- ✓ s-a obținut un rezultat semnificativ statistic pentru răspunsul biologic la CTN (OR = 72.9; $p < 0,001$), 69% și respectiv 3% dintre pacienții tratați cu vandetanib și respectiv cu placebo prezentând răspuns biochimic la CTN. Rezultate similare au fost observate pentru răspunsul biochimic CEA (OR = 52, $p < 0,001$), cu 52% și, respectiv, 2% dintre pacienții care au primit vandetanib și placebo, raportând un răspuns biochimic la CEA,
- ✓ ameliorarea markerilor tumorali este în concordanță cu beneficiile de SFP observate,
- ✓ 58% dintre pacienții din grupul placebo au fost tratați cu vandetanib după progresia bolii, aceasta fiind cauza pentru care ratele de supraviețuire au fost similare în grupul placebo și în grupul vandetanib.



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

Informații privind siguranța utilizării medicamentului Vandetanib

În studiul clinic ZETA, reacții adverse severe au fost raportate de 30.7% dintre pacienții tratați cu vandetanib și 13.1% dintre cei care au utilizat placebo.

Cele mai frecvente reacții adverse raportate în timpul derulării studiului ZETA pentru grupul vandetanib au fost: diaree (56% grupul vandetanib față de 26% placebo), erupție cutanată (45% grupul vandetanib față de 11% placebo), greață (33% grupul vandetanib versus 16% placebo), hipertensiune arterială (32% grupul vandetanib față de 5% placebo) și cefalee (26% grupul vandetanib față de 9% placebo) [18].

Anomaliile din sfera vizuală au fost mai frecvente în brațul vandetanib decât în brațul cu placebo - vederea încețoșată fiind raportată de 9% dintre pacienții din brațul cu vandetanib și 1% dintre pacienții din brațul placebo.

Rezultate clinice de laborator diferite de valorile normale au fost identificate la cel puțin 20% dintre pacienții înrolați în studiul ZETA și au inclus hipocalcemie (57% orice grad și 6% grad 3/4 pentru vandetanib, 25% orice grad și 3% grad 3/4 pentru placebo); ALT crescut (51% orice grad și 2% gradul 3/4 pentru vandetanib, 19% orice grad și 0% gradul 3/4 pentru placebo) și hipoglicemie (24% orice grad și 0% gradul 3/4 pentru vandetanib; % orice grad și 1% gradul 3/4 pentru placebo).

Semnele vitale: un număr mai mare de pacienți din brațul cu vandetanib decât în brațul placebo au raportat creșterea tensiunii arteriale; 19 pacienți (8%) din brațul vandetanib au prezentat o prelungire corectată a intervalului QT (QTc) stabilită prin protocol în timpul tratamentului randomizat.

Alți factori care contribuie la înțelegerea profilului de siguranță a vandetanibului sunt: expunerea la tratament a pacienților din brațul vandetanib în comparație cu brațul placebo, reducerea dozei și întreruperile; și numărul de decese în cele două brațe de tratament ale studiului ZETA.

Valoarea mediană a duratei de expunere în faza randomizată a studiului ZETA a fost mai mare pentru vandetanib 300 mg (90.1 săptămâni) decât pentru placebo (39.9 săptămâni). Acest aspect poate contribui la observarea unui număr mai mare de reacții adverse în brațul vandetanib în comparație cu placebo.

Întreruperea tratamentului și reducerea dozei au fost necesare la 47% și 36% dintre pacienții din brațul cu vandetanib. Reducerea dozei datorită reacțiilor adverse a fost necesară la 35% dintre pacienții tratați cu vandetanib. Mai mult, în timpul fazei randomizate, 12% dintre pacienți au necesitat întreruperea tratamentului cu vandetanib din cauza reacțiilor adverse.

Au existat 5 decese legate de efectele adverse în brațul vandetanib, din cauza pneumoniei de aspirație, insuficienței respiratorii cu stop respirator, sepsisului stafilococ și a aritmiei/insuficienței cardiace acute.

Medicamentul cu DCI Vandetanib a fost evaluat de autoritatea competentă din Franța și conform raportului publicat în iunie 2012 s-a considerat că prezintă un beneficiu terapeutic **important** pentru





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

tratamentul cancerului medular tiroidian (CMT) agresiv și simptomatic la pacienți cu afecțiune local avansată, inoperabilă sau metastazată. Beneficiu clinic adițional a fost minor (ASMR IV).

2.2. NICE

În prezent, medicamentul Vandetanib este în curs de evaluare de către autoritatea competentă din Marea Britanie [3].

2.3. SMC

Deținătorul de Autorizație de Punere pe Piață nu a solicitat evaluarea medicamentului în vederea rambursării pentru indicația „*tratamentul cancerului medular tiroidian agresiv și simptomatic diagnosticat la pacienții cu boală nerezecabilă, local avansată sau metastatică*”. Medicamentul vandetanib nu este recomandat pentru includerea pe lista pozitivă de către NHS [4].

2.4. IQWiG/GBA

Institutul pentru Calitate și Eficiență în Sănătate a evaluat beneficiul terapeutic suplimentar pentru medicamentul Vandetanib indicat în cancerul tiroidian [5-7].

Conform primului raport de evaluare, publicat în anul 2012, beneficiul terapeutic suplimentar al medicamentului vandetanib a fost analizat comparativ cu cel mai bun tratament suportiv pentru pacienții diagnosticați cu carcinom medular tiroidian agresiv și simptomatic, nerezecabil, local avansat sau metastatic. Tratamentul comparator a fost considerat relevant de către Comitetul Federal (GBA).

Studiul care a stat la baza evaluării a fost D4200C00058, studiul 58. În acest studiu, pacienții din brațul vandetanib ca și cei din brațul placebo au primit concomitent cel mai bun tratament suportiv.

Studiul 58 a fost multicentric, dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo. S-a constatat că există neconcordanțe în datele companiei în ceea ce privește populația inclusă în studiu: nu au fost depuse date referitoare la pacienții tratați cu vandetanib. Conform Rezumatului Caracteristicilor Produsului, vandetanib este indicat ca tratament în carcinomul medular tiroidian forma agresivă și simptomatică, la pacienții cu boală nerezecabilă, local-avansat sau metastatic.

Pacienții înrolați în studiul 58 nu au fost diagnosticați cu boală agresivă și simptomatică; prin urmare, populația din studiu a fost mai mare decât eșantionul specificat în cadrul aprobării. Compania solicitantă a considerat că populațiile au fost similare dar experții evaluatori au apreciat că dosarul a fost incomplet deoarece nu au fost incluse separat, date privind populația aprobată și utilizarea populației totale în evaluare. Experții au considerat necesară o analiză separată prin care să se demonstreze că populația aprobată este relevantă pentru estimarea beneficiului terapeutic adițional.



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

Deoarece dosarul a fost considerat incomplet, nu a putut fi demonstrat un beneficiu terapeutic adițional pentru vandetanib comparativ cu tratamentul standard.

Un an mai târziu, pe 8 iulie 2013, compania farmaceutică deținătoare a autorizației de punere pe piață a depus date suplimentare și a solicitat reluarea procesului de evaluare a medicamentului vandetanib. În baza noilor informații prezentate, severitatea simptomelor privind durerea pe parcursul studiului nu a putut fi evaluată. Majoritatea informațiilor prezentate nu au putut fi evaluate prin prisma reacțiilor adverse. Aceste date au vizat în principal incertitudinea rezultatelor studiului 58, în cadrul unor noi analize.

S-a considerat că producătorul nu a analizat conform, criteriilor comune (CTCAE), evenimentele adverse de grad ≥ 3 , ci numai pe cele care au determinat prelungirea intervalului QTc. Această prelungire a segmentului QTc nu este în mod deosebit specifică pentru fiecare pacient, analiza nu a fost utilizată.

Severitatea simptomelor privind durerea nu a putut fi evaluată deoarece nu există informații cu privire la nivelul durerii pe parcursul studiului sau la finalul acestuia. Diferența de cel puțin 2 puncte pe scala durerii care conține 10 puncte (Brief Pain Inventory-Short Form – BPI-SF) a fost considerată insuficientă pentru a caracteriza durerea ca simptom sever.

Severitatea simptomelor de durere nu a putut fi evaluată din datele depuse de companie deoarece nu au fost colectate informații referitoare la nivelul durerii pe parcursul studiului sau la finalul acestuia. Modificarea durerii cu cel puțin 2 puncte pe scala BPI-SF, care a fost ales drept criteriu de răspuns a fost considerată insuficientă pentru a o caracteriza ca simptom sever.

Tablel nr. 1 – Rezultate privind evenimentele adverse

Rezultat	Vandetanib+Tratament suportiv		Placebo+Tratament suportiv		Vandetanib + Tratament suportiv vs. placebo+tratament suportiv HR [95%CI], valoarea p
	N	Mediana timpului de supraviețuire [95%CI], luni	N	Mediana timpului de supraviețuire [95%CI], luni	
Rata globală a evenimentelor adverse	126	Lipsă date	59	Lipsă date	-
Evenimente adverse severe	126	Lipsă date	59	Lipsă date	1.40 [0.74;2.63] Lipsă date
Evenimente adverse severe cu grad CTCAE ≥ 3	126	Lipsă date	59	Lipsă date	2.27 [1.47;3.52] Lipsă date
Întreruperea tratamentului din cauza evenimentelor adverse	126	Lipsă date	59	Lipsă date	2.75 [0.88;8.60] Lipsă date
Diaree	126	Lipsă date	59	Lipsă date	Nu a putut fi calculat
Erupecii cutanate	126	Lipsă date	59	Lipsă date	4.33 [3.04;6.18] Lipsă date



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

Analiza progresiei durerii a relevat o intensitate de 3 până la 4 puncte, pentru vandetanib + cel mai bun tratament suportiv, media fiind de 3,18 în timp ce în brațul placebo+cel mai bun tratament suportiv, 3.85. Din momentul progresiei durerii a fost raportată o valoare medie de 6 puncte pentru vandetanib în asociere cu cel mai bun tratament suportiv: 5.64 comparativ cu placebo + tratamentul standard (cel mai bun tratament suportiv): 6.09. Având în vedere că opiaceele au putut fi, de asemenea, utilizate în studiu, nivelul durerii pentru pacienții la care acesta a crescut nu a fost raportat ca un simptom non-sever.

Tratamentul vandetanib+cel mai bun tratament de întreținere a determinat o prelungire statistic semnificativă a duratei până la progresia durerii, comparativ cu tratamentul placebo + tratamentul de întreținere pentru subpopulația care prezintă forme simptomatice și progresive de boală. La pacienții cu vârsta mai mică de 65 ani a existat o indicație de beneficiu terapeutic suplimentar după administrarea vandetanib+ terapie suportivă comparativ cu tratamentul comparator adecvat; în grupul celor cu vârsta mai mare de 65 de ani, diferența nu a fost statistic semnificativă.

Așa cum se observă din tabelul nr. 1, pentru categoriile evenimente adverse severe (de grad CTCAE ≥ 3) și erupții cutanate, rezultatele obținute au fost în defavoarea asocierii vandetanib + cel mai bun tratament suportiv. Există indicii de afectarea mai mare după administrarea asocierii vandetanib+cel mai bun tratament suportiv comparativ cu tratamentul standard.

Tabelul nr. 2– Beneficiul terapeutic adițional prezentat de vandetanib+cel mai bun tratament suportiv versus cel mai bun tratament de întreținere

Rezultat	Estimarea efectului [95% CI], valoarea p, durata până la eveniment (luni) Vandetanib+tratament suportiv vs. tratament suportiv probabilitate	Beneficiul adițional
Mortalitate		
Supraviețuirea generală	HR=1.06 [0.5;2.23] p=0.879 Lipsă date	Nu a fost dovedit
Morbiditate		
Durata până la progresia bolii	HR=0.62 [0.39;0.99] p=0.045 Mediana: 11.07 vs. 3.42 Indiciu privind beneficiul adițional	Evenimente severe $CI_0 < 1.00$ Minor
Vârsta < 65 ani	HR=0.52 [0.531;0.88] p=0.014 Lipsă date Indiciu privind beneficiul adițional	Evenimente severe $CI_0 < 0.90$ Considerabil
Vârsta ≥ 65 ani	HR=1.19 [0.41;3.49] p=0.747 Lipsă date	Nu a fost dovedit
Calitatea vieții		
FACT-G	Nu au fost disponibile date	Nu a fost dovedit



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

Rezultatele privind evenimentele adverse sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Tabelul nr. 3– Beneficiul terapeutic adițional prezentat de vandetanib+cel mai bun tratament suportiv versus cel mai bun tratament de întreținere

Rezultat	Estimarea efectului [95% CI], valoarea p, durata până la eveniment (luni) Vandetanib+tratament suportiv vs. tratament suportiv probabilitate	Beneficiul adițional
Evenimente Adverse		
Rata globală a evenimentelor adverse	HR=1.40 [0.74;2.63] Lipsă date Lipsă date	Nu a fost dovedit
Evenimente adverse severe		
Evenimente adverse severe cu grad CTCAE ≥ 3	HR=2.27 [1.47;3.52] HR=0.44 [0.28;0.68] Lipsă date Lipsă date p=0.045 Indiciu privind beneficiul adițional	Evenimente severe Major
Întreruperea tratamentului din cauza evenimentelor adverse	HR=2.75 [0.88;8.60] Lipsă date Lipsă date	Nu a fost dovedit
Diaree	Nu a fost determinat	Nu a fost dovedit
Erupții cutanate	HR=4.33 [3.04;6.18] HR=0.23 [0.16;0.33] Lipsă date Lipsă date p=0.045 Indiciu privind beneficiul adițional	Evenimente severe Considerabil

În baza acestor rezultate, Comitetul Federal a decis că medicamentul vandetanib prezintă un indiciu de **beneficiu suplimentar minor pentru pacienții adulți**, cu precizarea că decizia este valabilă până în octombrie 2020 [7].

Conform raportului publicat în iulie 2017 [9], a fost evaluat beneficiul terapeutic suplimentar pentru vandetanib comparativ cu terapia suportivă administrată pacienților **adolescenți și copiilor cu vârsta ≥ 5 ani** diagnosticați cu carcinom medular tiroidian agresiv, simptomatic cu boală nerezecabilă, local avansată sau metastatică.

Evaluarea a avut la bază rezultatele studiului 98 cu braț unic în care vandetanib a fost administrat copiilor și adolescenților. Au fost înrolați 16 pacienți cu vârsta cuprinsă între 9 și 17 ani diagnosticați cu neoplasm tiroidian metastatic, nerezecabil, recurent sau metastatic. Vârsta medie a fost 14,2 ani.

Compania a realizat extrapolarea rezultatelor studiului în care au fost înrolați pacienți adulți, la copii



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

și adolescenți. Deși a fost justificată de lipsa datelor comparative pentru copii și adolescenți, această extrapolare nu a demonstrat obținerea unui beneficiu terapeutic suplimentar pentru vandetanib. S-a considerat că evoluția și prognoza bolii este diferită la copii și adolescenți, comparativ cu pacienții adulți.

Durata până la agravarea durerii nu a fost determinată în studiul 98. Rezultatele privind supraviețuirea globală, evenimente adverse severe, prelungirea intervalului QT și apariția diareei au fost diferite în studiul clinic 58 comparativ cu studiul clinic 98.

În concluzie, experții evaluatori au considerat că **beneficiul suplimentar nu a fost demonstrat.**

3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN ȚĂRILE UNIUNII EUROPENE

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că medicamentul Vandetanib, este rambursat în 14 state membre UE: Austria, Belgia, Danemarca, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Slovacia, Spania, Suedia.

4. RECOMANDĂRILE GHIDURILOR CLINICE INTERNAȚIONALE ȘI JUSTIFICAREA PUNCTAJULUI ACORDAT

Conform ghidului ESMO publicat în anul 2012 și revizuit în februarie 2018 [9], în cancerul medular tiroidian, înaintea intervenției chirurgicale, toți pacienții cu suspiciune de CTM trebuie să fie supuși unor investigații de stadializare, care trebuie să includă nivelul seric bazal al CT, CEA, calciului, metanefrinelor și normetanefrinele plasmatică, sau nivelul metanefrinelor și normetanefrinelor în urina colectată în 24 de ore (IV, A).

Pentru pacienții cu CTM fără semne de metastaze ganglionare la examenul clinic și ecografia cervicală, tratamentul constă în tiroidectomie totală indiferent dacă CTM este sporadic sau ereditar, asociată cu disecție profilactică bilaterală a ganglionilor limfatici centrali (IV, B). Cel mai bine este ca disecția cervicală laterală să fie rezervată pentru pacienții cu examinări imagistice preoperatorii pozitive (IV, B).

După tiroidectomia totală, se va administra tratament de substituție cu tiroxină pentru menținerea concentrațiilor serice ale TSH între limitele normale (IV, B). Determinarea markerilor serici reprezentativi de CT (și de CEA în cazuri specifice) și a timpului de dublare a CT și CEA este extrem de importantă pentru urmărirea din perioada postoperatorie a pacienților cu CTM (IV, B).

Dacă nivelurile serice de CT rămân nedecelabile post-operatoriu după un test de provocare (cu pentagastrină sau calciu), nu se recomandă alte teste în scop diagnostic, iar CT serică se va repeta o dată la 6 luni în primii 2-3 ani și apoi o dată pe an (IV, B).

La pacienții cu concentrații serice ale CT < 150 pg/ml, localizarea bolii trebuie să se limiteze la o examinare atentă prin ecografie cervicală (IV, B). Pacienții cu valori bazale ale CT > 150 pg/ml trebuie să fie evaluați pentru identificarea metastazelor la distanță.



MINISTERUL SĂNĂȚĂII

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

Intervenția chirurgicală este tratamentul principal al recidivelor locale și regionale, dacă este posibilă (IV, B).

În boala avansată, mono- sau polichimioterapia nu au furnizat un beneficiu clinic important (rată de răspuns < 20%), iar radioterapia poate fi utilizată în scop paliativ.

Vandetanib a fost aprobat de către FDA și EMA pentru tratamentul pacienților cu CTM avansat local/metastatic și poate fi luat în considerare pentru pacienții cu boală incurabilă.

Într-un articol referitor la utilizarea inhibitorilor de tirozin-kinază în cancerul medular tiroidian, publicat în anul 2014 [10], se concluzionează că din cauza profilului de toxicitate al agenților medicamentoși folosiți în mod curent în tratamentul carcinomului medular tiroidian și a lipsei efectului curativ după administrarea cronică, administrarea de **vandetanib** sau cabozantinib nu trebuie inițiată la pacienții cu MTC indolent indiferent de prezența bolii metastatice. Monitorizarea atentă a tratamentului cu aceste medicamente este foarte importantă pentru managementul evenimentelor adverse și observarea momentului când tratamentul nu este eficient.

Ghidul clinic publicat de Societatea Americană privind managementul afecțiunilor tiroidiene [11] recomandă următoarele tratamente pentru pacienții diagnosticați cu carcinom tiroidian medular local avansat sau metastatic:

- radioterapia cu fascicol extern (EBRT), tratament sistemic și alte intervenții non-chirurgicale – bolii extinse sau metastatice- recomandare de grad C;
- tiroidectomie dacă există o mutație RET, un nivel crescut post-operator al creatininei sau MTC rezidual identificat imagistic; prezența unui nodul limfatic mare și a unui nivel al creatininei serice nu trebuie să determine repetarea intervenției chirurgicale – recomandare grad B;
- concentrația serică a tirotropinei (TSH) trebuie măsurată în primele 4-6 săptămâni post-operator; terapia de înlocuire cu levotiroxină trebuie administrată în scopul menținerii nivelurilor serice de TSH – recomandare grad B;
- nivelul de calciu seric va fi monitorizat post-operatoriu iar vitamina D și calciu oral sunt recomandate în caz de hipocalcemie – recomandare grad B;
- denosumab sau bifosfonați, dacă pacienții prezintă metastaze osoase dureroase – recomandare grad C;
- **vandetanib** sau cabozantinib sunt considerați agenți sistemici de primă-linie, fiind utilizați la pacienții diagnosticați cu carcinom medular tiroidian avansat progresiv – recomandare grad A;
- agenți antimotilitate, terapii alternative cu analogi de somatostatine, intervenții locale (chirurgicale, chemembolizare) sunt recomandate în MTC avansat cu sau fără diaree – recomandare grad C.



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

JUSTIFICAREA PUNCTAJULUI ACORDAT

4.1. DCI-uri noi 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

Medicamentul Vandetanib nu îndeplinește acest criteriu.

4.2. DCI-uri noi 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

Rezultatele studiului ZETA au indicat că mediana supraviețuirii fără progresia bolii a crescut cu 11.2 luni pentru brațul vandetanib comparativ cu placebo. Conform protocolului studiului, după progresia bolii, pacienții din grupul placebo au putut să opteze pentru tratamentul cu vandetanib, ratele de supraviețuire în cele două brațe au fost similare. Compania precizează că 58% dintre pacienții din grupul placebo au fost tratați cu Caprelsa după progresia bolii ceea ce ar indica faptul că ratele de supraviețuire după administrarea medicamentului vandetanib nu pot fi comparate cu cele ale pacienților din grupul placebo.

4.3. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai multe 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

Carcinomul medular tiroidian (CMT) este o formă rară de cancer, cu incidență și prevalență mică. Referințele interenaționale arată că incidența CMT variază între 2% [11] și 4% [12] din toate cazurile de cancer tiroidian.

O publicație recentă [12] a arătat că, la nivelul Europei de Est, în intervalul 2000-2007 au fost diagnosticate 576 de cazuri de cancer tiroidian ceea ce a reprezentat aproximativ 4% din toate cazurile de cancer tiroidian. Mai mult, supraviețuirea relativă standard la 5 ani cu CMT a fost de 87% la femei și 69% la bărbați.





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

5. PUNCTAJUL OBȚINUT

Criteria de evaluare	Punctaj	Total
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)		
1.1.HAS - BT 1, important	15	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate		
2.1. NICE/SMC – nu a fost evaluat	0	0
2.2. IQWIG/GBA –există raport de evaluare publicat	15	15
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 14 țări		
4. Stadiul evolutiv al patologiei		
4.1. DCI-uri noi 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 – nu este singura alternativă terapeutică	0	0
4.2. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI Pertuzumab este singura alternativă terapeutică pentru care tratamentul crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni față de standardul terapeutic	10	10
4.3. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai multe 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	10
TOTAL PUNCTAJ	75 puncte	

6. CONCLUZII

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul Vandetanib întrunește punctajul care permite **inclusiunea condiționată de încheierea contractelor cost-volum**, 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 Vandetanib, indicat în *tratamentul neoplasmului medular tiroidian (NMT) agresiv și simptomatic la pacienți cu forma de boală local avansată, inoperabilă sau cu forma de boală metastazată. Caprelsa este indicat la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 5 ani și peste. La pacienții la care mutația genei RET (Rearranged during Transfection) nu este cunoscută sau este negativă, înaintea luării deciziei de tratament individual, trebuie luat în considerare un posibil beneficiu scăzut.*



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

REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. Rezumatul Caracteristicilor Produsului, *Caprelsa 100 mg comprimate filmate*, versiunea publicată în 3 aprilie 2018,
2. Haute Autorité de Santé, Commission de la Transparence, *Caprelsa 100 mg, 300 mg film-coated tablet, Avis CT 12099 du 20 June 2012*,
3. National Institute for Health and Care Excellence, *Vandetanib for treating medullary thyroid cancer [ID 1415] in development [GID-TA10301]*,
4. Scottish Medicines Consortium, Statement of Advice Vandetanib (Caprelsa) 100 mg/300 mg film-coated tablets, SMC No. 797/12 published on 4 May 2012,
5. Institute for Quality and Efficiency in Health Care, Vandetanib – Benefit assessment according to 35 a Social Code Book V, Extract of dossier assessment A12-09, version 1.0, 13.06.2012,
6. Institute for Quality and Efficiency in Health Care, Vandetanib – Benefit assessment according to 35 a Social Code Book V, Extract of dossier assessment A13-09, version 1.0, 07.08.2013
7. Institute for Quality and Efficiency in Health Care, Vandetanib (thyroid cancer) – Benefit assessment according to 35 a Social Code Book V, IQWiG Reports – Commission no. A17-01, published 1 June 2017,
8. Federal Joint Committee Resolution on an amendment to the Pharmaceutical Directive (AM-RL): Appendix XII – Resolutions on the benefit assessment of pharmaceuticals with new ingredients, in accordance with the German Social Code, Book Five (SGB V), section 35 a Vandetanib published in 6 September 2012,
9. Pacini F et al., Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology* 23 (Suppl.7): v110-v119, 2012, actualizat in februarie 2018,
10. Cabanillas M.E. et al. Medullary Thyroid Cancer in the Era of Tyrosine Kinase Inhibitors: To treat or Not to Treat – and With Which Drug – Those Are the Questions, *J. Clin. Endocrinol. Metab*, December 2014, 99(12):4390-4396,
11. Wells S.A. et al., Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma, *Thyroid*, vol. 25, no.6, 2015, 567-609,
12. L. Dal Maso et al, "Survival of 86,690 patients with thyroid cancer: A population-based study in 29 European countries from EURO CARE-5," *Eur. J. Cancer*, vol. 77, pp. 140-152, May 2017.

Șef DETM

Dr. Vlad Negulescu
