



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: VANDETANIBUM

INDICAȚIE: *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. Caprelsa este indicat la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 5 ani și peste.*

Data depunerii dosarului

28.03.2022

Numărul dosarului

4416

PUNCTAJ: 90



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Vandetanibum

1.2. DC: Caprelsa 100 mg comprimate filmate

Caprelsa 300 mg comprimate filmate

1.3 Cod ATC: L01XE12

1.4 Data eliberării APP: 17 februarie 2012

1.5. Deținătorul de APP: Genzyme Europe B.V., Olanda

1.6. Tip DCI: DCI cunoscut cu indicație terapeutică nouă

1.7. Forma farmaceutică: Forme de administrare: comprimate filmate, ambalaj:

Forma farmaceutică	comprimate filmate	
Concentrație	100 mg	300 mg
Calea de administrare	Orală	
Mărimea ambalajului	Blistere PVC/PVDC/Al, sigilate cu folie de aluminiu x 30 comprimate filmate	Blistere PVC/PVDC/Al, sigilate cu folie de aluminiu x 30 comprimate filmate

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 443/2022 actualizat:

Medicament	Caprelsa 100 mg	Caprelsa 300 mg
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	7092,11	20265,41
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	236,40	675,51

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Caprelsa 100 mg și 300 mg comprimate filmate(1).

Indicație terapeutică:

Caprelsa este indicat în tratamentul neoplasmului medular tiroidian (NMT) mutant cu rearanjare în cursul transfecției (RET Rearranged during Transfection) 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.

Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de către un medic cu experiență în tratamentul NMT, în utilizarea medicamentelor antineoplazice și în evaluarea electrocardiografei (ECG).

Status RET (Rearranged during Transfection)

Deoarece activitatea Caprelsa, pe baza datelor disponibile, este considerată insuficientă la pacienții fără mutație RET identificată, **prezența unei mutații RET trebuie determinată printr-un test validat înainte de inițierea**



tratamentului cu Caprelsa. La stabilirea statusului mutației RET, probele de țesut trebuie obținute, dacă este posibil, la momentul inițierii tratamentului și nu la momentul stabilirii diagnosticului.

Doze la pacienți adulți cu NMT

Doza recomandată este de 300 mg o dată pe zi, administrată cu sau fără alimente, la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. 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.

Ajustări ale dozei la pacienți adulți cu NMT

Intervalul QTc trebuie evaluat cu atenție înainte de inițierea 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 reinițiată cu o doză mai mică atunci când toxicitatea s-a 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

Doza la copii și adolescenți trebuie să se bazeze pe aria suprafeței corporale și este exprimată în mg/m². Copiilor și adolescenților tratați cu Caprelsa și persoanelor care îi îngrijesc trebuie să li se înmâneze ghidul de administrare, iar la prescrierea inițială și la fiecare ajustare ulterioară a dozei, aceștia trebuie informați despre doza corectă care trebuie administrată. Schemele de tratament recomandate și modificările dozei sunt prezentate în tabelul 1.

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.
- 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 apar 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.

Durata tratamentului

Vandetanibul poate fi administrat 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.

Grupe speciale de pacienți

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. 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 inițial. 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 din cauza unei reacții adverse de prelungire a intervalului QT. Doza inițială trebuie redusă la 200 mg la pacienții cu insuficiență renală moderată; totuși, nu s-au stabilit siguranța și eficacitatea administrării dozei de 200 mg. 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, trebuie utilizată la copii și adolescenți cu insuficiență renală moderată. Va fi necesar ca medicul să stabilească tratamentul pentru fiecare pacient în parte, în special la copii și adolescenți cu aria suprafeței corporale mică.
- 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.

Mod de administrare

Caprelsa este pentru administrare orală. Pentru pacienții care au dificultăți la înghițire, comprimatele care conțin vandetanib pot fi dispersate într-o jumătate de pahar cu apă necarbo-gazoasă. Nu trebuie utilizate alte tipuri de lichide. Comprimatul va fi pus în apă, fără a fi zdrobit, se va amesteca până la dispersarea completă (aproximativ 10 minute), iar dispersia rezultată va fi înghițită imediat. Orice reziduu rămas în pahar va fi amestecat cu jumătate de pahar cu apă și înghițit. De asemenea, lichidul poate fi administrat prin tub nazogastric sau tub de gastrostomă.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

HAS

Comisia de Transparență, prin avizul din data de 20 iunie 2012, acordă un beneficiu terapeutic important medicamentului Vandetanib pentru „*adulți în tratamentul cancerului medular tiroidian (CMT) agresiv și simptomatic la pacienții cu forma de boală local avansată, inoperabilă sau cu forma de boală metastazată*”. În urma analizei studiilor clinice comparative s-a considerat că vandetanib prezintă un beneficiu clinic adițional minor (ASMR IV).

În data de 13 iunie 2018 Comisia de Transparență a acordat un beneficiu terapeutic important medicamentului cu DCI Vandetanibum la „*adolescenți și copii cu vârsta peste 5 ani în tratamentul cancerului medular tiroidian (CMT) agresiv și simptomatic la pacienții cu boală local avansată, inoperabilă sau metastatică*”. Comisia

consideră că Vandetanib nu oferă nicio îmbunătățire a beneficiului real (ASMR V) în gestionarea CMT agresivă și simptomatică la adolescenți și copiii cu vârsta peste 5 ani în stadiul local avansat, nerezecabil sau metastatic.

NICE

În urma evaluării de către autoritatea competentă din Marea Britanie și conform raportului TA550 publicat în data de 12 decembrie 2018 Vandetanib nu a fost recomandat, pentru tratamentul "cancerului medular tiroidian agresiv și simptomatic la pacienții cu forma de boală local avansată, inoperabilă sau cu forma de boală metastazată". Argumentele comisiei au fost următoarele:

- vandetanib și cabozantinib sunt singurele opțiuni de tratament sistemic pentru cancerul medular tiroidian nerezecabil, la nivel local avansat sau metastatic. Singura opțiune disponibilă pentru persoanele cărora nu li se poate administra vandetanib sau cabozantinib îl reprezintă cea mai bună îngrijire de susținere;
- dovezile din studiile clinice sugerează că vandetanib poate întârzia progresia bolii în comparație cu cea mai bună îngrijire de susținere, dar beneficiul este incert. Dovezile referitoare la creșterea duratei de supraviețuire a pacienților tratați cu vandetanib nu sunt suficient de robuste. Clinicienii consideră că vandetanib și cabozantinib sunt la fel de eficiente;
- estimările de cost-eficacitate pentru vandetanib în comparație fie cu cea mai bună îngrijire de susținere, fie cu cabozantinib sunt mai mari decât ceea ce NICE consideră în mod normal o utilizare acceptabilă a resurselor NHS.

SMC

Conform avizului SMC 797/12 publicat la data de 4 mai 2012, medicamentul Vandetanib (DC Caprelsa) *nu este recomandat* pentru utilizare în cadrul NHSScotland, pentru indicația de la punctul 1.9, întrucât deținătorul autorizației de introducere pe piață nu a depus o solicitare de evaluare către SMC cu privire la acest produs. Ca urmare, nu se poate emite recomandarea de utilizare a acestuia în cadrul NHSScotland.

IQWIG/G-BA

În urma evaluării medicamentului Vandetanib, pentru indicația:

➤ "tratamentul **adolescenților și copiilor cu vârsta de 5 ani și peste** cu cancer medular tiroidian agresiv și simptomatic și cu boală nerezecabilă, local avansată, sau metastatică", a fost identificată ca și terapie de comparație „*terapie de susținere optimă*”. Conform deciziei G-BA din data de 6 Iulie 2017, s-a identificat **un beneficiu suplimentar necuantificabil în cazul tratamentului cu Vandetanib față de terapia de comparație**.

➤ "tratamentul **adulților** cu cancer medular tiroidian agresiv și simptomatic și cu boală nerezecabilă, local avansată, sau metastatică", a fost identificat ca și comparator medicamentul Cabozantinib. Conform deciziei G-

BA din data de 18 Martie 2022, emise ca urmare a raportului de evaluare IQWIG din data de 03.01.2022, un beneficiu suplimentar nu este dovedit în cazul tratamentului cu Vandetanib față de comparator.

3. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE/RAPORT DE EVALUARE POZITIV EMIS DE ANMDMR

3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică compensată în minimum 14 din statele membre ale UE și Marea Britanie

Solicitantul a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu Vandetanib (Caprelsa) este rambursat pentru indicația de la punctul 1.9 în **18** state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie după cum urmează: Austria, Belgia, Croația, Danemarca, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Lituania, Luxemburg, Olanda, Polonia, Slovacia, Slovenia, Spania, Suedia și în Marea Britanie.

3.5. Studiul clinic LPS14811 derulat în România

Compania solicitantă a depus la dosarul de evaluare a medicamentului Caprelsa autorizația de studii clinice (nr.10828/20.11.2006) și raportul final care dovedesc derularea pe teritoriul României a studiului clinic LPS14811 (numar EudraCT: 2005-005077-29): *"An International, Phase III, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multi-Center Study to Assess the Efficacy of ZD6474 versus Placebo in Subjects with Unresectable Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer"* al medicamentului evaluat pe indicația depusă. Centrul român participant la studiu a fost Institutul Național de Endocrinologie C.I. Parhon, iar conform raportului a înrolat 4 pacienți cu diagnostic confirmat histologic de CMT. Una din condițiile de includere în studiu clinic a fost vârsta mai mare sau egală cu 18 ani, astfel că acesta a inclus doar pacienți adulți.

Segmentul populațional 5-18 ani a fost inclus ulterior autorizării inițiale, prin completarea documentației cu un studiu de fază I/II monocentric, deschis, cu un singur braț (studiul IRUSZACT0098).

Totodată, în EPAR Vandetanib se precizează următoarele aspecte:

- cauza genetică a bolii este identică atât la pacienții adulți cât și la cei pediatrici;
- s-a observat un efect dependent de doză la adulți, iar rezultatele farmacocinetice au demonstrat rezultate comparabile la copii;
- s-a constatat un rezultat comparabil între populația adultă și cea pediatrică, în ceea ce privește RRO (rata de răspuns obiectiv total), dar și al biomarkerilor, iar studiul efectuat pe populația adultă a demonstrat faptul că o rată de răspuns pozitivă determină o extindere a SFP (supraviețuirii fără progresie).

Prin urmare, datele disponibile la adulți sunt considerate relevante în sprijinul indicației pediatrice.

4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

RCP VANDETANIBUM

Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

Vandetanibul este un inhibitor puternic al receptorului-2 al factorului vascular de creștere endotelială (RFVCE-2, cunoscut și sub denumirea de receptorul care conține domeniul de inserare a kinazei [RDK]), al receptorului factorului de creștere endotelială (RFCE) și al tirozin-kinazelor RET. De asemenea, vandetanibul este un inhibitor sub-micromolar al receptorului endotelial vascular 3 al tirozinkinazei. Vandetanibul inhibă migrarea, proliferarea și supraviețuirea celulelor endoteliale stimulate de FVCE, precum și formarea de noi vase sanguine, în modelele in vitro de angiogeneză. Suplimentar, vandetanibul inhibă receptorul stimulat de factorul de creștere endotelială (FCE) al tirozin-kinazei în celulele tumorale și celulele endoteliale. In vitro, vandetanibul inhibă proliferarea și supraviețuirea celulară dependente de RFCE. De asemenea, vandetanibul inhibă atât RET de tip sălbatic, cât și majoritatea formelor de RET de tip mutant, activate și inhibă semnificativ proliferarea liniilor celulare NMT in vitro. In vivo, administrarea de vandetanib la șoarecii atimici a redus angiogeneza tumorală, permeabilitatea vasculară tumorală, densitatea microvasculară tumorală și a inhibat creșterea tumorală într-o varietate de modele de xenogrefă tumorală umană. Vandetanibul a inhibat și creșterea xenogrefelor tumorale de NMT in vivo. Mecanismul exact de acțiune al vandetanibului în NMT local avansat sau metastazat nu este cunoscut.

Ghidul de practică clinică ESMO 2019, actualizat în 2022, pentru cancerul tiroidian (diagnostic, tratament și urmărire)

Managementul bolii avansate/metastatice

Metastazele la distanță sunt prezente la momentul diagnosticului la aproximativ 10% din totalul pacienților cu CMT, dar ulterior se constată o rată mai mare (19%–38%) a acestora. Comportamentul bolii variază foarte mult – indolentă în unele cazuri, rapid progresivă în altele – iar evoluția sa poate fi prezisă de timpii de dublare a calcitoninei (CTN) și a antigenului carcinoembrionar (CEA). CMT-urile avansate sunt asociate invariabil cu secreția mai multor peptide (de exemplu: prostaglandine, kinine, peptida intestinală vasoactivă, serotonină, histaminază), care pot provoca simptome neplăcute, cum ar fi înroșirea feței și diaree. Gestionarea acestor simptome ar trebui să fie primul obiectiv al tratamentului.

Terapiile sistemice aprobate în prezent pentru CMT nu au demonstrat îmbunătățirea supraviețuirii globale, astfel că lipsesc recomandările bazate pe dovezi referitoare la momentul când ar trebui început tratamentul sau cum ar trebui urmăriți pacienții cu o boală cu evoluție indolentă.



Tratamentul activ (de exemplu, locoregional sau terapia sistemică cu inhibitori multikinazici - MKI) ar trebui luat în considerare în prezența simptomelor, leziunilor aproape de structuri vitale, sarcină tumorală mare sau progresia bolii.

Recomandările de tratament sistemic și medicina personalizată pentru cancerul medular tiroidian sunt următoarele:

- cabozantinib [I, A, MCBS 3];
- vandetanib [I, A; MCBS 2];
- selpercatinib [V, B, MCBS 3, ESCAT I-B] aprobat în monoterapie pentru tratamentul adulților și adolescenților cu vârsta de 12 ani și peste, care prezintă cancer medular tiroidian (CMT) avansat cu mutații RET, după tratamentul anterior cu cabozantinib și/sau vandetanib;
- pralsetinib [V, B, MCBS 3, ESCAT I-B] aprobat de către FDA, nu este aprobat de EMA.

Aprobarea cabozantinibului [I, A] și vandetanibului [I, A] ca tratamente sistemice de primă linie pentru CMT metastatic progresiv de către EMA și FDA s-a bazat pe capacitatea lor documentată de a îmbunătăți SFP (supraviețuirea fără progresia bolii). Ambele medicamente inhibă activitatea kinazei RET într-o oarecare măsură, acesta fiind motivul principal pentru care au fost inițial propuse pentru tratarea pacienților cu CMT. Cu toate acestea, efectul lor antitumoral se datorează în principal inhibării puternice a componentelor cheie ale căii angiogenice, inclusiv al receptorului-2 al factorului vascular de creștere endotelială (VEGFR2). La pacienții cu CMT cu mutația RETM918T sau RAS, cabozantinib oferă avantaje semnificative în SFP și SG față de CMT de tip "sălbatic" [II,C].

Există puține dovezi care să susțină utilizarea chimioterapiei sau a terapiei cu radionuclizi la pacienții cu CMT, deși oricare ar putea fi luat în considerare atunci când MKI-urile sunt contraindicate.

PRECIZĂRI DETM

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, Sanofi România SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI Vandetanibum și DC Caprelsa 100 mg și 300 mg comprimate filmate, pentru indicația terapeutică *de la punctul 1.9*, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 7, respectiv : „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă”. În prezent, medicamentul cu DC Caprelsa (DCI Vandetanibum) este compensat în România pentru concentrația de 100 mg și 300 mg, pentru indicația: „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. Caprelsa este indicat la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 5 ani și peste această vârstă” având poziția 126 în Programul



Național de Oncologie P3 (Vandetanibum**1Q) în HG 720/2008, tratamentul efectuându-se în baza unui contract cost-volum.

În data de 03.02.2023, compania solicitantă a depus la dosarul de evaluare, adresa nr.3633c, referitoare la **modificarea de către Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA) a indicației din RCP**. Conform RCP-ului actualizat indicația este: "*Caprelsa este indicat în tratamentul neoplasmului medular tiroidian (NMT) mutant cu rearanjare în cursul transfecției (RET Rearranged during Transfection) 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*". În consecință, indicația pentru vandetanib este limitată la pacienții cu mutație RET, astfel că vandetanib nu trebuie administrat pacienților la care mutația genei RET nu este cunoscută sau este negativă, iar înainte de inițierea tratamentului cu vandetanib, prezența unei mutații RET trebuie determinată printr-un test validat. Restricționarea indicației se bazează pe o reanalizare a datelor din studiul randomizat D4200C00058 și din studiul observațional OBS14778, care indică o activitate insuficientă a vandetanibului la pacienții fără mutații RET identificate.

Având în vedere:

1. definiția comparatorului conform OMS 1353/2020, Anexa 1, Art.1, lit.c):

*"c) **comparator - un medicament aferent unei DCI care se află în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional sau aceluiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat, după caz. Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum-rezultat exclusiv prin compararea prețurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare. În cazul în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau cost-volum-rezultat, medicamentul supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiționată, chiar dacă punctajul final obținut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiționată;**"*

2. situația compensării în România, la data prezentei evaluări, a medicamentelor recomandate de Ghidurile ESMO 2019 (actualizate în 2022), pentru cancerul medular tiroidian:

- medicamentul cu DCI Cabozantinibum (DC Cometriq) cu aceeași indicație ca și vandetanib, nu este inclus în H.G. 720/2008, actualizată și nu este compensat în România,

- medicamentul cu DCI Selpercatinibum (DC Retsevmo), nu este inclus în H.G. 720/2008, actualizată și nu este compensat în România,

putem afirma că **DCI Vandetanibum reprezintă singura alternativă terapeutică pentru care nu există comparator relevant în Listă** în indicația: „*tratamentul neoplasmului medular tiroidian (NMT) mutant cu rearanjare în cursul transfecției (RET Rearranged during Transfection) 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*”.

4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, 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 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni

Conform EPAR Vandetanib

Supraviețuirea la 5 ani pentru cancerul medular tiroidian localizat este de aproximativ 78%. Pentru cancerul medular care se răspândește la distanță sau la ganglionii limfatici, rata de supraviețuire la 5 ani este de aproximativ 40% și supraviețuirea globală mediană este de 2-3 ani la pacienții cu boală metastatică la distanță. Aproximativ 35% dintre pacienți prezintă o tumoră care se extinde dincolo de tiroidă cu afectarea ganglionilor limfatici regionali, iar 13% au boală metastatică la diagnosticul inițial. Boala metastatică este cea mai frecventă cauză de deces la pacienții cu CMT și aproximativ 90% dintre pacienții cu boală metastatică mor de cancer progresiv.

Pentru pacienții pediatrici cu cancer medular tiroidian s-a raportat o supraviețuire de 96% la 5 ani și o supraviețuire de 86% între 15 și 30 de ani.

4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:

a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau

b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni

Conform RCP VANDETANIB

Eficacitate clinică la adulți - Datele clinice din NMT

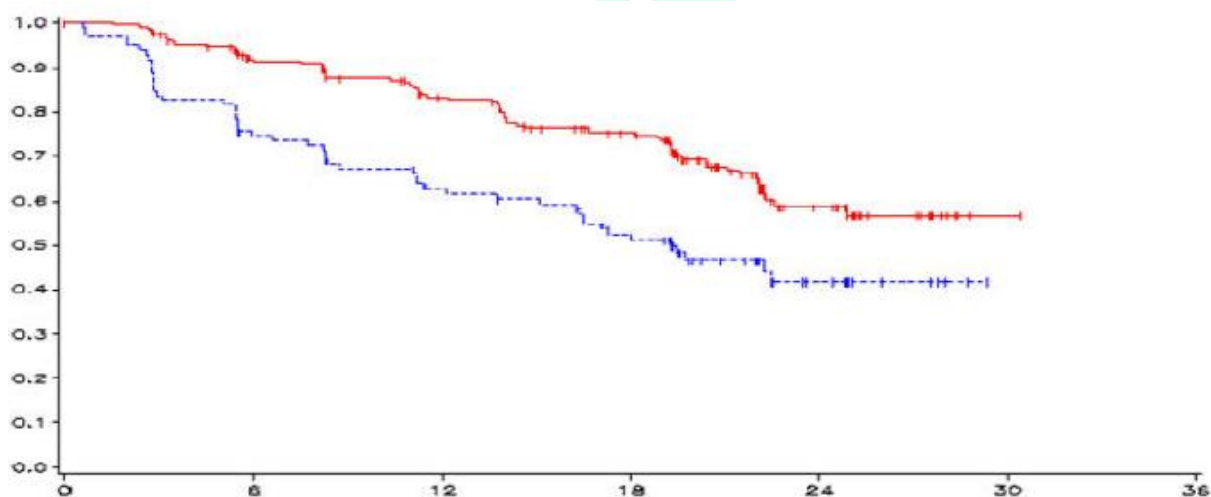
Un studiu placebo-controlat, dublu-orb, randomizat (studiul 58) a fost efectuat pentru a demonstra siguranța și eficacitatea utilizării dozei de vandetanib 300 mg în comparație cu administrarea de placebo. Acest studiu a inclus 331 pacienți cu neoplasm medular tiroidian (NMT) local avansat inoperabil sau metastazat. Au fost incluși numai pacienții cu valori ale TNC (troponina cardiacă) ≥ 500 pg/ml (unități convenționale) sau $\geq 146,3$ pmol/l (unități internaționale standard). Dintre pacienții incluși în studiu, 10 pacienți tratați cu vandetanib și 4 la care s-a administrat placebo (4% dintre toți pacienții) au prezentat un scor al statusului de performanță conform Organizației Mondiale a Sănătății (SP OMS) ≥ 2 , iar 28 de pacienți tratați cu vandetanib (12,1%) și 10 pacienți la care s-a

administrat placebo (10,1%) au prezentat disfuncție cardiacă. Disfuncția cardiacă a fost definită ca pacienți cu anomalii cardiovasculare anterioare.

Criteriul de evaluare principal al studiului a fost să demonstreze o ameliorare a supraviețuirii fără progresie (SFP) în cazul tratamentului cu vandetanib, în comparație cu administrarea de placebo. Criteriile de evaluare secundare au fost evaluarea ratei de răspuns obiectiv total (RRO), rata de control al bolii (RCB) definită drept răspuns parțial (RP) sau răspuns complet (RC) sau boala stabilă, cu durată de cel puțin 24 de săptămâni (BS), durată răspunsului (DR), timpul până la agravarea durerii, bazat pe scala celei mai severe dureri, Inventarul Prescurtat al Durerii (BPI), și supraviețuirea generală (SG). Criteriul principal de evaluare SFP, RRO și RCB au fost bazate pe evaluarea anonimată, independentă, centralizată a datelor de imagistică.

Rezultatul analizei primare a SFP a arătat o ameliorare a SFP, semnificativă statistic, la pacienții randomizați pentru tratamentul cu vandetanib, în comparație cu cei la care s-a administrat placebo (riscul relativ (RR) = 0,46; interval de încredere (ÎI) 95%= 0,31-0,69; p=0,0001). SFP mediană pentru pacienții randomizați în lotul de tratament cu vandetanib nu a fost atinsă; totuși, pe baza modelării statistice a datelor observată până la a 43-a percentilă, SFP mediană este estimată a fi de 30,5 luni, cu un interval de încredere 95% 25,5 până la 36,5 luni. SFP mediană pentru pacienții randomizați pentru a li se administra placebo a fost de 19,3 luni. La 12 luni, numărul de pacienți în viață și fără progresie a bolii a fost de 192 (83%) în grupul de tratament cu vandetanib și de 63 (63%) în grupul la care s-a administrat placebo.

Diagrama Kaplan Meier a SFP



RR = 0,46. ÎI 95% (0,31-0,69), p = 0,0001

SPF	N	Mediana SPF	RR	ÎI 95%	valoarea p
Vandetanib 300 mg	73/231 (32%)	Nu a fost atins (prezis 30,5 luni)	0,46	0,31, 0,69	0,0001
Placebo	51/100 (51%)	19,3 luni			

Statusul supraviețuirii și valoarea mediană a supraviețuirii totale finale (81,6 luni în brațul de tratament cu vandetanib și 80,4 luni în brațul cu placebo) au fost similare în ambele brațe de tratament. Nu a existat nicio diferență statistic semnificativă din perspectiva supraviețuirii totale finale (HR 0,99, Î 95,002% 0,72, 1,38, p= 0,9750). Rezultatele trebuie interpretate cu prudență, ca urmare a procentajului mare de pacienți din grupul cu placebo care trec la tratamentul cu vandetanib în regim deschis (79,0% [79/100] dintre pacienți). Majoritatea (95 % din pacienți) a prezentat boală metastazată. Paisprezece pacienți tratați cu vandetanib și 3 pacienți la care s-a administrat placebo au prezentat doar boală local avansată inoperabilă. La pacienții cu boală local avansată nerezecabilă și fără metastaze, experiența clinică cu vandetanib este limitată. Au fost observate avantaje semnificative statistic pentru vandetanib în ceea ce privește criteriile de evaluare secundare: rata de răspuns, rata de control al bolii și răspunsul biochimic.

Statusul mutației RET

Reanaliza statusului mutației RET în Studiul 58

Inițial, 79 de pacienți nu au prezentat mutație M918T identificată. Dintre acești 79 de pacienți, 69 au avut suficientă probă de țesut pentru a permite o reanaliză post-hoc a stării mutației RET pe baza noilor analize disponibile. Majoritatea pacienților au fost reclasificați ca având mutație RET (52/69) și 17/69 pacienți nu au avut nicio mutație RET (M918T sau altele) detectată (11 în grupul de tratament cu vandetanib și 6 în grupul cu administrare de placebo). Pacienții reclasificați ca având mutație RET (N = 52) au fost incluși în grupul celor 187 de pacienți identificați inițial ca având mutație RET, rezultând un număr total de 239 de pacienți cu mutație RET (172 tratați cu vandetanib și 67 la care s-a administrat cu placebo. Rezultatele s-au bazat pe o analiză centrală în regim orb a imagisticii.

Criterii finale de evaluare la pacienții cu mutație RET

Criteriu final de evaluare (Vandetanib comparativ placebo)	Pacienți cu mutație RET (n=239)
Rata răspunsului obiectiv	51.7% comparativ cu 14.9%
Criteriu final de evaluare a eficacității SFP RR interval de încredere (95%)	0,46 (0,29, 0,74)
Rata SFP la 2 ani	55,7% comparativ cu 40,1%

Eficacitate clinică la copii și adolescenți:

Un studiu de fază I/II monocentric, deschis, cu un singur braț (studiul IRUSZACT0098) a evaluat activitatea vandetanibului la 16 pacienți cu NMT ereditar avansat local, nerezecabil sau metastazat. Caracteristicile pacienților la includerea în studiu au fost următoarele: vârsta medie de 14,2 ani (interval 9-17 ani), 50% de sex feminin, 50% de sex masculin, 93,8% rasă albă, 26,7% rasă hispanică și 6,3% rasă neagră. La cei mai mulți pacienți (81,3%), s-a efectuat tiroidectomie parțială sau totală anterior înrolării în studiu. Criteriul final principal de evaluare a eficacității a fost RRO conform RECIST v 1.0. Rata de răspuns obiectiv observată a fost de 43,8%, dintre care toate au fost răspunsuri parțiale. 31,3% din pacienți au avut o boală stabilă timp de cel puțin 8 săptămâni. Rata de control a bolii, inclusiv cel mai bun răspuns sau boală stabilă >24 săptămâni a fost de 75,0%. În acest studiu, nu există experiență cu Caprelsa la pacienții cu vârsta cuprinsă între 5 și 8 ani.

Astfel, putem afirma faptul că terapia cu DCI Vandetanibum (Caprelsa) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni și determină menținerea remisiunii sau oprirea/incetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni.

4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare 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, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale

Conform datelor publicate pe site-ul OrphaNet, carcinomul medular tiroidian este clasificat ca o boala rară cu codul Orpha:1332, având o prevalență estimată de 1 la 14.300. CMT reprezintă 5-10 % din cazurile de cancer tiroidian, iar supraviețuirea la 10 ani este de aproximativ 80% dacă boala nu este vindecată prin metode chirurgicale și ajunge la 95% atunci când markerul tumoral (calcitonina) este normalizat ca urmare a intervenției chirurgicale.

Cancerul medular tiroidian, este o afecțiune care pune în pericol viața, iar conform Globocan, în România, pentru cancerul tiroidian se estimează o prevalență de 6005 pacienți (3,1 la 10.000 locuitori) și o mortalitate de 169 decese pe an. Astfel, putem estima circa 600 de pacienți cu CMT, număr care se încadrează în definiția unei boli rare ("o boală care nu afectează mai mult de 1 pacient din 2.000 de persoane").

5. PUNCTAJUL OBTINUT

Tabelul nr. 7 – Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit clasificarea BT 1 - major/important din partea HAS	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit avizul negativ din partea autorității de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau nu există raport	0
2.5. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWIG/G-BA) demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator (indiferent de mărimea acestuia), cu restricții comparativ cu RCP, sau care sunt incluse în ghidurile terapeutice GBA și nu au fost evaluate de către IQWIG deoarece autoritatea nu a considerat necesară evaluarea, cu restricții comparativ cu RCP	7
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (ANMDMR)	
3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică compensată în minimum 14 din statele membre ale UE și Marea Britanie	25
3.5. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru care solicitantul prezintă unul dintre următoarele documente: (i) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă;	45
4. Stadiul evolutiv al patologiei	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, 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 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni	0
4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul: a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni	10
4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare 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, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale	10
TOTAL	90

Nota: Cele 45 de puncte substituie punctajul acordat pentru rapoartele autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Franța (HAS), Marea Britanie (NICE/SMC) și Germania (IQWIG/G-BA) descrise la pct. 1 și 2 ale tabelului.



6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Vandetanibum și DC Caprelsa 100 mg și 300 mg comprimate filmate, pentru indicația de la punctul 1.9, întrunește punctajul de **includere 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, SUBLISTA C, SECȚIUNEA C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P3: Programul național de oncologie.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Vandetanibum și DC Caprelsa 100 mg și 300 mg comprimate filmate pentru indicația: „Caprelsa este indicat în tratamentul neoplasmului medular tiroidian (NMT) mutant cu rearanjare în cursul transfecției (RET Rearranged during Transfection) 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”.

Referințe bibliografice:

1. RCP VANDETANIBUM (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230112157984/anx_157984_ro.pdf)
2. EPAR EMEA/H/C/002315//0000 (https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/caprelsa-epar-public-assessment-report_en.pdf)
3. EPAR nr. EMEA/H/C/002315/II/0016 (https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/caprelsa-h-c-2315-ii-0016-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
4. AVIZ HAS (https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2982829/fr/caprelsa-vandetanib)
5. NICE GUIDANCE (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta550>)
6. SMC ADVICE (<https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/vandetanib-caprelsa-nonsubmission-79712/>)
7. Decizie G-BA (https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-746/2022-03-18_Geltende%20Fassung_Vandetanib_D-738.pdf), (https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2996/2017-07-06_AM-RL-XII_Vandetanib_D-270_BAnz.pdf)
8. Raport IQWiG (https://www.iqwig.de/download/a21-127_vandetanib_nutzenbewertung-35a-sqb-v_v1-0.pdf)
9. ESMO Guidelines 2019 ([https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)32555-2/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)32555-2/pdf))
10. ESMO Guidelines 2022 Update ([https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(22\)00694-9/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(22)00694-9/pdf))

Raport finalizat in data de: 06.03.2023

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu