



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

### INDICAȚII:

1. TRATAMENTUL CARCINOMULUI HEPATOCELULAR
2. TRATAMENTUL PACIENȚILOR CU CARCINOM CU CELULE RENALE ÎN STADIU AVANSAT CARE NU AU RĂSPUNS LA TERAPIA ANTERIOARĂ PE BAZĂ DE INTERFERON-ALFA SAU DE INTERLEUKINA-2 SAU CARE NU SE CALIFICĂ PENTRU ACESTE TERAPII
3. TRATAMENTUL PACIENȚILOR CU CARCINOM TIROIDIAN DIFERENȚIAT (PAPILAR/FOLICULAR/CU CELULE HÜRTHLE) PROGRESIV, LOCAL AVANSAT SAU METASTATIC, REFRACTAR LA TRATAMENTUL CU IOD RADIOACTIV

### SOLICITARE:

Modificarea notării cu (\*\*\*\*) și notarea cu (\*\*)

---

---



**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

## 1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Sorafenibum

1.2. DC: Nexavar 200mg

1.3 Cod ATC: L01XE05

1.4. Detinătorul de APP: Bayer Pharma AG -Germania

1.5. Tip DCI: cunoscut

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

<b>Forma farmaceutică</b>	comprimate filmate
<b>Concentrația</b>	200mg
<b>Calea de administrare</b>	orală
<b>Mărimea ambalajului</b>	cutie x 4 blistere PP/Al x 28 comprimate filmate

1.7. Preț (RON) –CANAMED ediția aprilie 2016

Denumire comercială	Ambalaj al U.T.	Concentrație/U.T.	Preț cu amănuntul maximal cu TVA	Preț cu amănuntul maximal cu TVA/UT
Nexavar 200mg	112	200mg	13957.13	124.62

1.8. Indicațiile terapeutice și dozele de administrare conform RCP-ului Nexavar 200mg [1]

Indicații terapeutice	Doza zilnică recomandată	Durata medie a tratamentului
<ol style="list-style-type: none"><li>Nexavar este indicat pentru tratamentul carcinomului hepatocelular.</li><li>Nexavar este indicat pentru tratamentul pacienților cu carcinom cu celule renale în stadiu avansat care nu au răspuns la terapia anterioară pe bază de interferon-alfa sau de interleukina-2 sau care nu se califică pentru aceste terapii.</li></ol>	Doza de Nexavar recomandată pentru adulți este de 400 mg sorafenib (două comprimate de 200 mg) de două ori pe zi (echivalentul unei doze zilnice totale de 800 mg)	Tratamentul va continua atâta timp cât se observă un beneficiu clinic sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.





## 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

3. 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.		
---	--	--

#### 1.9. Compensare actuală în baza:

- HG 720/2008: Sublista C, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, Secțiunea C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P3: Programul național de oncologie, poziția 46
- Ordinului 1301/500/2008, pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute 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, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, cu modificările și completările ulterioare

#### 2. CRITERII DE EMITERE A DECIZIEI PENTRU ELIMINAREA/ADĂUGAREA NOTĂRII CU (\*), (\*\*), (\*\*\*) SAU (\*\*\*\*):

Conform ordinului 861/2014, anexa 2, lit. B, pct.7, criteriile în baza cărora se poate realiza modificarea notării cu [ \* ] a unui DCI deja compensat sunt:

- ✓ Medicamente corespunzătoare unor DCI-uri deja compensate și considerate standard terapeutic (prima linie de tratament) în Ghidurile europene și internaționale în vigoare;
- ✓ Medicamente corespunzătoare unor DCI-uri deja compensate care se adresează unei patologii extrem de grave (amenințătoare de viață/ supraviețuire limitată);
- ✓ Medicamente corespunzătoare unor DCI-uri deja compensate la care a expirat perioada de protecție a patentului și a fost înregistrat un generic sau un biosimilar;
- ✓ Încheierea de contracte de tip cost-volum, cost – volum – rezultat pentru facilitarea accesului rapid al pacienților la alternative de tratament (stabilirea profilului pacientului țintă, stabilirea numărului maxim de pacienți care pot fi tratați și perioada pentru care se asigură tratamentul).





## 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

## 2.1 Medicamente corespunzătoare unor DCI-uri deja compensate și considerate standard terapeutic (prima linie de tratament) în Ghidurile europene și internaționale în vigoare

### Carcinomului hepatocelular

Ghidul de diagnostic, tratament și urmărire în cancerul hepatocelular publicat în anul 2012, de către Societatea Europeană de Oncologie menționează **sorafenibul** ca tratament standard pentru anumite categorii de pacienți:

- ✓ pacienți cu forme avansate de cancer hepatocelular, dar cu o funcție hepatică bine conservată (stadiul C, conform clasificării BCLC)
- ✓ pacienți aflați în stadiul intermediar de cancer hepatocelular, a căror boală a progresat postchemoembolizare transarterială (nivel de evidență I, grad de recomandare A)[2].

Sorafenibul este un medicament care blochează semnalizarea prin PDGF, VEGF, c-Kit și raf, atât în celulele tumorale, cât și în celulele endoteliale înconjurătoare.

Rezultatele unui studiu clinic de fază III, randomizat, dublu orb, în care s-au administrat sorafenibul (în doză de 400 mg de două ori pe zi) sau placebo la 602 pacienți cu forme avansate de cancer hepatocelular, care nu primiseră în trecut tratament sistemic și care prezentau o bună capacitate de sinteză hepatică (Child-Pugh A), au arătat că sorafenibul a fost bine tolerat și a îmbunătățit semnificativ supraviețuirea generală (44%), mediana supraviețuirii crescând de la 7,9 la 10,7 luni [indice de risc (HR, hazard ratio) 0,69, CI 95% 0,55-0,87].

Sorafenibul nu a determinat hepatotoxicitate, reacțiile adverse incluzând eritrodisestezia palmoplantară, diareea și fatigabilitatea.

Un beneficiu similar al sorafenibul a fost demonstrat într-un alt studiu clinic randomizat desfășurat în regiunea Asia-Pacific [3].

Biomarkeri clinici sau moleculari care să indice pacienții care ar prezenta cel mai bun răspuns la terapia cu sorafenib, nu au fost identificați.

În cazul progresiei bolii sau al intoleranței la sorafenib, pacienții au 2 opțiuni:

1. administrarea celui mai bun tratament suportiv
2. înrolarea în studii clinice.

Următoarele tratamente nu sunt recomandate în managementul cancerului hepatocelular:

- ✓ chimioterapia sistemică,
- ✓ tamoxifen,
- ✓ imunoterapia,
- ✓ anti-androgenii,
- ✓ analogi de somatostatină [nivele de evidență I-II, grade de recomandare A-B].



## 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

La pacienții cu boală în stadiu terminal și cu funcție hepatică sever diminuată sau cu un scor de performanță nefavorabil (ambele cauzate de afectarea tumorală a ficatului) se recomandă doar tratament simptomatic, deoarece se estimează că acești pacienți vor deceda în următoarele 6 luni [nivel de evidență III, grad de recomandare B].

Pacienții cu stadii mai avansate de HCC care sunt tratați cu TACE (chemoembolizare transarterială) sau agenți sistemici (ex. sorafenib) sunt evaluați clinic pentru identificarea semnelor de decompensare hepatică, iar pentru identificarea progresiei tumorale – cu ajutorul examinărilor CT și RMN dinamice o dată la 2 luni, în vederea ghidării deciziilor terapeutice [nivel de evidență III, grad de recomandare A].

#### Carcinom cu celule renale

Tratamentul cu sorafenib este recomandat pentru stadiul avansat și metastatic al cancerului cu celule renale de către ghidul de diagnostic, tratament și urmărire în această afecțiune, publicat în 2016, de Societatea Europeană de Oncologie [4].

Terapia adjuvantă pentru stadiul local avansat de boală nu aduce beneficii în ceea ce privește supraviețuirea globală sau supraviețuirea fără progresia bolii, conform rezultatelor studiilor clinice randomizate de fază III, care au fost efectuate. ASSURE, este unul dintre studiile clinice ample, randomizate, în care au fost administrate 3 tratamente: sunitinib versus sorafenib versus placebo. Analiza interimară efectuată a arătat că între cele 3 brațe de tratament, nu există diferențe semnificative în privința supraviețuirii globale sau supraviețuirii fără progresia bolii [5].

Pentru stadiul metastatic de boală,

- în cazul pacienților cu prognostic bun sau intermediar
- ❖ *prima linie de tratament recomandată*, pe baza rezultatelor studiilor clinice de fază III, este reprezentată de una dintre opțiunile: bevacizumab (în asociere cu interferon), sunitinib sau pazopanib; toate cele 3 medicamente au demonstrat îmbunătățirea supraviețuirii fără progresia bolii, comparativ cu terapia cu interferon sau placebo [nivel de evidență I, grad de recomandare A];
- ❖ *alternative terapeutice* sunt: **sorafenib** [nivel de evidență II, grad de recomandare B], interleukina 2 în doză mare [nivel de evidență III, grad de recomandare C] și interferonul în doză mică asociat bevacizumabului.
  
- în cazul pacienților cu prognostic nefavorabil
- ❖ *prima linie de tratament recomandată* este temsirolimus [nivel de evidență II, grad de recomandare A]
- ❖ *alternative terapeutice* sunt: sunitinib [nivel de evidență II, grad de recomandare B], sorafenib și pazopanib [nivele de evidență III, grade de recomandare A].



## 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

După eșecul terapiei cu citokine pentru stadiul metastatic de boală, se recomandă unul dintre următoarele medicamente, *ca tratament de linia a II-a* [6, 7, 8]:

- **sorafenib** [nivel de evidență I, grad de recomandare A]
- pazopanib [nivel de evidență II, grad de recomandare A]
- axitinib [nivel de evidență II, grad de recomandare A].

După eșecul terapiei de linia I cu inhibitori VEGF (vascular endothelial growth factor), pentru stadiul IV de boală, se recomandă administrarea de axitinib sau everolimus [nivel de evidență II, grad de recomandare B], ambele medicamente îmbunătățind semnificativ supraviețuirea fără progresia bolii, comparativ cu sorafenib (axitinib versus sorafenib) sau placebo (everolimus versus placebo) [8,9].

Pe baza rezultatelor unui studiu clinic de fază III, recent finalizat, sorafenibul, poate fi luat în considerare ca o alternativă terapeutică la axitinib sau everolimus, *ca a doua linie terapeutică* după inhibitorii VEGF [nivel de evidență III, grad de recomandare B].

Pentru pacienții tratați cu un inhibitor VEGF și cu un inhibitor mTOR, *ca a treia linie terapeutică în stadiul IV de boală*, se recomandă administrarea de sorafenib [nivel de evidență II, grad de recomandare B] [10].

Alte opțiuni terapeutice sunt reprezentate de:

- nivolumab [nivel de evidență V, grad de recomandare A]
- cabozantinib [nivel de evidență V, grad de recomandare A]
- inhibitor de tyrozina kinază (poate fi alt inhibitor TKI decât cel utilizat anterior sau același medicament) [nivel de evidență IV, grad de recomandare B]
- medicament experimental administrat în cadrul studiilor clinice.

Pentru stadiul metastatic de carcinom renal cu celule care nu sunt clare, se recomandă următoarele terapii:

- medicamente experimentale administrate în cadrul studiilor clinice
- sunitinib [nivel de evidență II, grad de recomandare B],
- everolimus [nivel de evidență III, grad de recomandare B],
- **sorafenib** [nivel de evidență III, grad de recomandare B],
- pazopanib [nivel de evidență III, grad de recomandare B],
- temsirolimus [nivel de evidență III, grad de recomandare B].

#### Cancer tiroidian

Ghidul de diagnostic, tratament și urmărire în cancerul tiroidian publicat în 2012, de către Societatea Europeană de Oncologie, prezintă inhibitorii tirozinkinazici ca terapii țintă care ar putea deveni în viitor,





## 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 de linia I pentru pacienții diagnosticați cu carcinom tiroidian diferențiat, refractari la terapia convențională [11].

Unul dintre inhibitorii de tirozinkinază este sorafenibul. Acesta a fost evaluat în cadrul unor studii clinice în care au fost înrolați pacienți diagnosticați cu cancer tiroidian medular și cancer tiroidian diferențiat, ale căror rezultate sunt prezentate în tabelul următor:

**Tabel I:** Efectele terapeutice ale sorafenibului din studiile clinice

Medicament	Tip histologic	Nr. pacienți	Fază	RP (%)	BS (%)	BS>6 luni (%)	mSFP (săptămâni)
Sorafenib	CTM	16	II	6	87	56	60
	CTD	41	II	15	-	53	79
	CTD	30	II	23	-	-	-
	CTD	31	II	25	34	-	-

CTM=cancer tiroidian medular; CTD= cancer tiroidian diferențiat; RP= răspuns parțial; BS= boală stabilă; mSFP = supraviețuirea mediană fără progresia bolii;

## 2.2 Medicamente corespunzătoare unor DCI-uri deja compensate care se adresează unei patologii extrem de grave (amenințătoare de viață/supraviețuire limitată)

### Cancerul hepatocelular

Cancerul hepatic este al șaselea cancer în ordinea frecvenței la nivel mondial (749 000 de cazuri noi) și a treia cauză de deces prin cancer (692 000 de cazuri) [2]. Incidența sa variază de la 3/100 000 în țările occidentale la peste 15/100 000 în anumite regiuni ale lumii, urmărind distribuția geografică a hepatitei virale B (HBV) și a hepatitei C (HCV), cele mai importante cauze de hepatopatie cronică și cancer hepatocelular [12]. Majoritatea cazurilor apar în regiuni cu resurse limitate. Incidența cancerului hepatocelular crește progresiv odată cu avansarea în vârstă în toate populațiile, având o puternică preponderență la sexul masculin.

Ratele de supraviețuire în absența tratamentelor fie medicamentoase fie chirurgicale sunt prezentate în tabelul următor [2]:





**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

**Tabelul II:** Impactul terapiei asupra prognosticului, în funcție de stadiul BCLC

Stadiul Bolii	Istorie naturală (supraviețuire mediană)	Prognostic cu terapie
Stadiul foarte incipient (stadiul 0)	>36 luni	70-90% supraviețuire la 5 ani (THO, ablație, rezecție)
Stadiul incipient (stadiul A)	36 luni	50-70% supraviețuire la 5 ani (THO, ablație, rezecție)
Stadiul intermediar (stadiul B)	16 luni	Supraviețuire mediană 20 de luni (chemoembolizare transarterială)
Stadiul avansat (stadiul C)	4-8 luni	Supraviețuire mediană 6-11 luni (sorafenib)
Stadiul terminal (stadiul D)	<4 luni	-

BCLC, sistemul de stadializare Barcelona Clinic Liver Cancer; THO, transplant hepatic ortotopic

### Cancerul cu celule renale

Cancerul renal (termen ce include tumorile parenchimotoase renale și cele uroteliale) reprezintă 5-3% din totalul afecțiunilor maligne ale adulților, fiind pe locul 7 ca frecvență la bărbați și pe locul 10 la femei. Cancerul cu celule renale reprezintă aproximativ 80% dintre toate tipurile de cancer renale [4].

Ratele de supraviețuire în cancerul cu celule renale sunt diferite în funcție de anumiți factori. În tabelul următor sunt prezentate medianele estimate de supraviețuire globală cu prima și a doua linie de tratament, în funcție de grupele de risc IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium).

**Tabel III:** Estimarea supraviețuirii globale la pacienții cu cancer cu celule renale

Nr. de factori de risc	Categoria de risc	Mediana supraviețuirii globale cu prima linie de tratament (luni)	Mediana supraviețuirii globale cu a doua linie de tratament (luni)
0	Favorabil	43,2	35,3
1-2	Intermediar	22,5	16,6
3-6	Nefavorabil	7,8	5,4

Cei 6 factori de risc IMDC sunt:

1. statusul de performanță Karnofsky <80
2. hemoglobina < limita inferioară a normalului
3. timpul dintre diagnostic și tratament < 1an
4. nivelul calcemiei apropiat de limita superioară a normalului
5. nivelul trombocitelor peste limita superioară a normalului
6. nivelul neutrofilelor peste limita superioară a normalului.







**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

### Cancerul tiroidian

Cancerul tiroidian este cea mai frecventă afecțiune malignă și reprezintă < 1% din totalitatea tumorilor umane. Incidența anuală a cancerului tiroidian variază considerabil în funcție de regiune geografică, vârstă și sex [12].

Deși incidența cancerului tiroidian a crescut, mortalitatea prin această afecțiune a avut o tendință descrescătoare în ultimele trei decenii. Nu se știe în ce măsură această scădere a mortalității se datorează unui proces mai bun de stabilire a diagnosticului sau unei strategii mai bune de tratament al neoplasmului tiroidian. Rata deceselor ajustată în funcție de vârstă a fost de 0,5 la 100 000 bărbați și femei pe an, crescând de la 0,1% sub vârsta de 20 de ani până la 20%- 30% în al șaptelea și al optulea deceniu de viață [13].

Principalele tipuri histologice de cancer tiroidian sunt: diferențiat (94%), medular (4%) și anaplastic (2%) [14].

**Table IV:** Principalele tipuri histologice de cancer tiroidian corelate cu mortalitatea cauzată de această afecțiune

Tipuri histologice de cancer tiroidian	% cancere tiroidiene	Supraviețuirea relativă la 10 ani %	Decese corelate cu tipul de tumoră %
<b>Diferențiat</b>			
papilar	79	93	53
folicular	13	85	18
celule Hurtle	2	76	7
<b>Medular</b>	4	75	9
<b>Anaplastic</b>	2	14	14

### **2.3 Medicamente corespunzătoare unor DCI-uri deja compensate la care a expirat perioada de protecție a patentului și a fost înregistrat un generic sau un biosimilar**

Nu e cazul

### **2.4 Încheierea de contracte de tip cost-volum, cost – volum – rezultat pentru facilitarea accesului rapid al pacienților la alternative de tratament**

Nu e cazul

## **3. COSTUL TERAPIEI**

**Nexavar (Bayer Pharma AG, Germania)** este comercializat în cutie x 4 blistere PP/Al x 28 comprimate filmate, cu concentrație 200 mg, având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 13.957,13 lei, ceea ce înseamnă un cost de 124,62 lei/UT.

Conform RCP, pentru carcinom hepatocelular, *Nexavar* se administrează în doze de două comprimate de două ori pe zi, fără alimente sau la o masă săracă în grăsimi.





## 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

Costul terapiei cu *Nexavar 200 mg*, timp de 1 an (52 săptămâni), este de **181.446,72 lei** (124,62 lei PVA/UT x 4/zi x 7 x 52).

Totodată, conform RCP, *Nexavar* se administrează și pentru tratarea carcinomului tiroidian diferențiat, tot în doze de două comprimate de două ori pe zi, fără alimente sau la o masă săracă în grăsimi.

Costul terapiei cu *Nexavar 200 mg*, timp de 1 an (52 săptămâni), este de **181.446,72 lei** (124,62 lei PVA/UT x 4/zi x 7 x 52).

#### 4. CONCLUZII

Având în vedere cele expuse mai sus, considerăm că medicamentul cu DCI Sorafenibum întrunește criteriile de emitere a deciziei pentru eliminarea/adăugarea notării cu (\*), (\*\*), (\*\*\*) sau (\*\*\*\*) a unui DCI deja compensat conform ordinului 861/2014.

#### 5. RECOMANDĂRI

Propunem modificarea Hotărârii Guvernului nr. 720/2008, Sublistei C "DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%", Secțiunea C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P3: Programul național de oncologie, poziția 46 și trecerea DCI sorafenibum de la (\*\*\*\*) la (\*\*).

#### Referințe bibliografice:

1. RCP Nexavar 200 mg comprimate filmate, [http://www.ema.europa.eu/docs/ro\\_RO/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000690/WC500027704.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/ro_RO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000690/WC500027704.pdf), accesat în octombrie 2016
2. C. Verslype et al, Hepatocellular carcinoma: ESMO–ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): vii41–vii48, 2012, <http://www.esmo.org/Guidelines/Gastrointestinal-Cancers/Hepatocellular-Carcinoma>, accesat în octombrie 2016
3. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al.; SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378–390
4. B. Escudier et al, Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology* 27 (Supplement 5): v58–v68, 2016, [https://annonc.oxfordjournals.org/content/27/suppl\\_5/v58.full.pdf](https://annonc.oxfordjournals.org/content/27/suppl_5/v58.full.pdf), accesat în octombrie 2016
5. Haas NB, Manola J, Uzzo RG et al. Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2016; 387: 2008–2016
6. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1061–1068
7. Escudier B, Eisen T, Stadler WM et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 125–134
8. Rini BI, Escudier B, Tomczak P et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011; 378: 1931–1939
9. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008; 372: 449–456



## 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

- 
10. Motzer RJ, Porta C, Vogelzang NJ et al. Dovitinib versus sorafenib for third-line targeted treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma: an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 286–296
  11. F. Pacini et al, Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): vii110–vii119, 2012, accesat în octombrie 2016
  12. Parkin DM, Bray F, Ferlay J et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74–108
  13. Howlader N, Noone AM, Krapcho M (eds) et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2008. Bethesda, MD: National Cancer Institute 2011 [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2008/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/) based on November 2010 SEER data submission, posted to the SEER web site
  14. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), EMA/CHMP/220738/2014, London, 25 April 2014, CHMP extension of indication variation assessment report, Nexavar, [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000690/WC500168976.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000690/WC500168976.pdf), accesat în octombrie 2016

**Șef DETM**

**Dr. Vlad Negulescu**

