



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: VANDETANIBUM

INDICAȚIE: *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.*

Data depunerii dosarului

17.03.2022

Număr dosar

3867

Actualizare protocol terapeutic - adăugarea unei noi concentrații



1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Vandetanibum
- 1.2. DC: Caprelsa 300 mg comprimate filmate
- 1.3. Cod ATC: L01XE12
- 1.4. Data eliberării APP: 17 februarie 2012
- 1.5. Deținătorul APP: Genzyme Europe B.V., Olanda
- 1.6. Tip DCI: cunoscut cu concentrație nouă
- 1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	comprimat filmat
Concentrația	300 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	Cutie cu blistere PVC/ PVDC/ Al, sigilate cu folie de aluminiu x 30 comprimate filmate

- 1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 443/2022 actualizat:

Mărimea ambalajului	cutie x 30 cpr.film.
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj (lei)	20.265,41
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică (lei)	675,51

Precizare DETM

În baza cererii solicitantului, formulate sub nr. PISEG 215802/24.02.2022 în platforma Punctul de Contact Unic electronic și înregistrată la Ministerul Sănătății – DPMDTM cu nr. 215802/09.03.2022, însoțită de recipisa transmisă la Ministerul Sănătății în data de 24.02.2022 prin intermediul aplicației informatice dedicată, prin care reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, Sanofi România SRL, solicită aprobarea prețurilor de producător, cu ridicata și cu amănuntul maximale, pentru medicamentul Caprelsa 300 mg comprimate filmate, cutie cu blistere PVC/ PVDC/ Al, sigilate cu folie de aluminiu x 30 comprimate filmate, precizăm faptul că, conform **notei nr. AR 4664/21.03.2022**, Ministerul Sănătății a aprobat nivelurile de prețuri de producător, cu ridicata și cu amănuntul maximale pentru medicamentul menționat anterior, urmând a intra în vigoare odată cu introducerea în CANAMED și Catalogul public prin Ordin de Ministru publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I (tabelul de la punctul 1.8). **Menționăm faptul că, la data evaluării tehnologiei medicale, prețul cu amănuntul maximal cu TVA pentru DC Caprelsa 300 mg a fost aprobat în CANAMED.** Dapp a notificat Direcția Generală Inspecție Farmaceutică privind discontinuitatea concentrației 100mg.



1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Caprelsa

Indicația terapeutică :

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.

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).

Este permisă eliberarea unei singure cure de tratament pe baza unei prescripții medicale. Pentru o altă cură, este necesară o nouă prescripție.

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 Caprelsa.

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.

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 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

(vezi RCP Caprelsa: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220111154177/anx_154177_ro.pdf).



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.

Mod de administrare

Pentru pacienții care au dificultăți la înghițire, comprimatele care conțin vandetanib pot fi dispersate într-o jumătate de pahar cu apă necarbogazoasă. 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.

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 (vezi RCP). 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. 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. 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 (vezi RCP), poate fi 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.



Ghidurile de practică clinică ESMO 2019 pentru cancerul tiroidian: diagnostic, tratament și urmărire

Terapia sistemică și medicina personalizată pentru cancerul medular tiroidian (MTC)

Terapia sistemică de primă linie: Cabozantinib [I, A] și vandetanib [I, A; Scor ESMO-MCBS v1.1: 2] sunt tratamentele sistemice de primă linie pentru MTC metastatic progresiv.

Aprobarea lor de către EMA și FDA s-a bazat pe capacitatea lor documentată de a îmbunătăți PFS (supraviețuirea fără progresia bolii). Ambele medicamente inhibă activitatea tirozin-kinazei RET într-o oarecare măsură, acesta fiind motivul principal pentru care au fost inițial propuse pentru tratarea pacienților cu MTC. Cu toate acestea, efectul lor antitumoral se datorează în principal inhibiției lor puternice a componentelor cheie ale căii angiogenice, inclusiv al receptorului-2 al factorului vascular de creștere endotelială (VEGFR2).

Studiul clinic ZETA a comparat vandetanib (300 mg pe zi) cu placebo (2:1) la 331 de pacienți cu MTC simptomatică și/sau metastatică. Dovezile radiologice ale progresiei bolii nu au fost o cerință de includere în studiu și încrucișarea placebo-vandetanib a fost permisă dacă a avut loc progresia bolii. PFS mediană (mPFS) estimată în brațul vandetanib a fost semnificativ mai mare decât cea observată în grupul placebo (30,5 față de 19,3 luni; HR 0,46, 95% CI 0,31–0,69, $P < 0,001$). ORR a fost, de asemenea, mai mare în brațul vandetanib (45% față de 13% pentru placebo, OR 5,48, 95% CI 2,99 – 10,79, $P < 0,001$) și toate ratele de răspuns, cu excepția unuia din brațul placebo au fost înregistrate după trecerea la terapia cu vandetanib.

Răspunsurile radiologice au fost însoțite de răspunsuri biochimice semnificative (reduceri ale nivelelor Ctn și CEA în 69% și, respectiv 52% din cazuri). Vandetanib a manifestat activitate independent de statusul RET al tumorii, tratamentul anterior, localizarea metastazelor, starea de progresie a bolii și sarcina tumorală. Atunci când datele studiului ZETA au fost publicate pentru prima dată, nu a existat niciun avantaj de supraviețuire raportate la pacienții tratați cu vandetanib, iar de atunci nu au fost publicate alte actualizări.

Într-un studiu de fază I/II cu vandetanib la copiii cu MTC (două cure la 100 mg/zi, apoi 150 mg/ zi), răspunsurile parțiale au fost observate la 47% pacienți și profilul AE (efectelor adverse) era similar cu cel observat la adulți.

În studiul EXAM, a fost testat cabozantinib (140 mg pe zi) față de placebo (2:1) la 330 de pacienți cu MTC metastatic. Principalul criteriu de includere a fost progresia bolii cu 14 luni înainte de includerea în studiu.

Terapia anterioară, inclusiv cu inhibitori de multi-kinază a fost permisă, însă încrucișarea nu a fost permisă. Comparativ cu placebo, cabozantinib a fost asociat cu o valoare semnificativ mai mare a mPFS (11,2 versus 4,0 luni, HR 0,28, 95% CI 0,19–0,40, $P < 0,001$) și o rată de răspunsuri mai mare (toate parțiale) (28% versus 0%, durata medie 14,7 luni). Eficacitatea a fost observată în toate subgrupele, indiferent de vârstă, localizarea tumorii, sarcina tumorală, rata de progresie, tratamentul anterior cu inhibitori de kinază (la 20% din pacienți) sau starea mutației RET/RAS. Valorile supraviețuirii generale mediane (mOS) au fost similare în cele două brațe (26,6 față de 21,1 luni, HR 0,85, 95% CI 0,64– 1,12, $P = 0,024$), dar în subgrupul cu MTC RETM918T- pozitiv, cabozantinib a fost asociat cu o



supraviețuire semnificativ mai mare (44,3 față de 18,9 luni cu placebo, HR 0,60, 95% CI 0,38–0,94, P=0,03). PFS a fost în concordanță cu SO în cazurile RETM918T pozitive (HR 0,15, 95% CI 0,08–0,28, P<0,0001).

Deși studiile ZETA și EXAM s-au concentrat ambele pe pacienți cu boală avansată și/sau metastatică, design-ul și criteriile ce includere a acestora au fost diferite. Diferențele populaționale sugerează că mPFS a fost semnificativ mai mare în brațul placebo al studiului ZETA—19,3 luni față de 4 luni în studiul EXAM. Într-adevăr, spre deosebire de pacienții incluși în studiul ZETA, cei incluși în EXAM au trebuit să îndeplinească criteriile RECIST pentru progresia bolii și, prin urmare, probabil mai mulți dintre ei au avut boală avansată. Rezultatele celor două studii nu sunt așadar comparabile și nu există dovezi clare care să susțină vandetanib în defavoarea cabozantinib ca tratament de primă linie. Ambele medicamente sunt active în prima și a doua linie de tratament, ambele au demonstrat în studii valori mai mari ale PFS comparativ cu placebo și ambele au prezentat eficacitate independentă de starea RET/RAS.

Alegerea medicamentului care va fi utilizat ca tratament de primă linie poate lua în considerare potențiala toxicitate la fiecare pacient. Cu toate acestea, cabozantinib, într-o analiză de subgrup, a demonstrat un avantaj semnificativ în PFS și OS la pacienții cu RETM918T sau MTC-uri mutante RAS [II, C]. După cum s-a menționat recent pentru lenvatinib, datele din practica clinică reală publicate recent în legătură cu eficacitatea vandetanibului la pacienții cu MTC sunt oarecum mai puțin încurajatoare decât cele obținute la populația strict selectată, inclusă în studiile clinice.

Alți inhibitori angiogenici de multikinază, MKI, (de exemplu, sorafenib, motesanib, pazopanib, sunitinib, lenvatinib) au trecut deja în faza II de testare la pacienții cu MTC avansată. Cele mai interesante rezultate au fost considerate pentru sunitinib și lenvatinib, care au fost asociate cu rate de răspuns de 50%, respectiv 36%. Cu toate acestea, până în prezent, niciun MKI nu a fost aprobat pentru utilizare ca terapie de linia a doua. Un studiu randomizat care evaluează eficacitatea nintedanibului ca terapie de linia a doua a fost închis prematur din cauza numărului redus de pacienți înscriși în studiu (NCT01788982). Inhibitorii RET mai selectivi (de ex. LOXO-292-NCT03157128, BLU-667-NCT03037385) par promițători și se află în prezent în evaluare. Activitatea de suprimare RET a acestor medicamente este esențială pentru efectele antitumorale în MTC, în timp ce activitatea lor anti-angiogenă este neglijabilă.

2. Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate – adăugarea unei noi concentrații pentru DCI rambursat

2.1. Crearea adresabilității pentru pacienți

La data prezentei evaluări, Caprelsa (DCI Vandetanibum) este rambursat pentru concentrația de 100 mg, având poziția 126 în Programul Național de Oncologie P3 (Vandetanibum**^{1Ω}) în HG 720/2008, tratamentul efectuându-se în baza unui contract cost-volum încheiat.



Protocolul terapeutic în baza căruia se efectuează tratamentul cu Caprelsa, conform OMS 564/499/2021, este prezentat mai jos.

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 163, cod (L01XE12): DCI VANDETANIBUM

I. Indicații:

Carcinomul medular tiroidian agresiv și simptomatic, la pacienți cu forma de boală local avansată, inoperabilă sau cu forma de boală metastazată.

II. Criterii de includere:

- a) Diagnostic de carcinom medular tiroidian confirmat histopatologic, progresiv, local avansat sau metastatic
- b) Vârstă > 5 ani
- c) ECOG 0 - 2
- d) poate beneficia de tratament și un pacient care nu are leziuni măsurabile (de ex - doar metastaze osoase sau doar pleurezie cu citologie pozitivă)
- e) Probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiții de siguranță, în opinia medicului curant
- f) Valori normale ale TA (< 150/90 mmHg)
- g) Statusul mutației RET nu este criteriu de includere sau de excludere. 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. În acest caz decizia de inițiere a tratamentului va fi luată individual, în funcție de evaluarea raportului risc-beneficiu.

III. Criterii de excludere:

- a) Insuficiență hepatică severă (Clasa Child-Pugh C)
- b) Hipertensiune arterială necontrolată (peste 150/90 mmHg sub tratament hipotensor)
- c) Sarcină/alăptare
- d) Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- e) Sindrom de QT congenital prelungit sau QT corectat > 480 msec.
- f) Istoric de torsada vârfulor
- g) Administrarea concomitentă de arsenic, cisaprid, eritromicină intravenos (IV), toremifen, mizolastin, moxifloxacin, antiaritmice de clasa Class IA: Quinidina, Procainamida, Disopiramida și Clasa III: Amiodarona, Sotalol, Ibutilid și Dofetilid.

IV. Criterii de modificare a dozei/întrerupere (temporar/definitiv, la latitudinea medicului curant):

- a) Toxicitatea cutanată.
- b) HTA - în cazurile de HTA severă sau persistentă sau de criză hipertensivă chiar sub instituirea terapiei antihipertensive, va fi evaluată necesitatea opririi tratamentului.
- c) Hemoragie - dacă un eveniment hemoragic necesită intervenție medicală, se recomandă a se lua în considerare oprirea permanentă a tratamentului cu vandetanib
- d) Insuficiență cardiacă - La pacienții cu insuficiență cardiacă, poate fi necesară întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului.
- e) Alungirea intervalului QT - este dependența de doză, mai ales în primele trei luni de tratament. Se recomandă monitorizarea EKG la inițierea tratamentului, la 1, 3, 6 și 12 săptămâni după începerea tratamentului și ulterior la interval de 3 luni, timp de cel puțin un an. Se recomandă și monitorizarea concentrațiilor plasmatiche de potasiu, calciu, magneziu și hormon de stimulare a tiroidei (TSH) în aceleași perioade.
După reducerea dozei de vandetanib datorita alungirii QT, trebuie aplicată aceeași schemă de monitorizare, precum și după întreruperea tratamentului pentru mai mult de două săptămâni.
Pacienții care dezvoltă o singură valoare a intervalului QTc > 500 msec trebuie să întrerupă administrarea de vandetanib. Administrarea poate fi reluată cu o doză mai mică după ce revenirea intervalului QTc la valoarea dinainte de începerea tratamentului a fost confirmată, iar corectarea unui posibil dezechilibru electrolitic a fost realizată.
- f) Diaree - Pentru tratamentul diareei, sunt recomandate medicamentele antidiareice uzuale. Intervalul QTc și electrolitemia trebuie monitorizate mai frecvent. Dacă se dezvoltă diaree severă, administrarea de vandetanib trebuie întreruptă până se ameliorează diareea. După ameliorare, tratamentul trebuie reluat cu o doză mai mică.
- g) Creșteri ale concentrațiilor plasmatiche de alanin-aminotransferază se observă frecvent la pacienții tratați cu vandetanib. Majoritatea creșterilor concentrațiilor plasmatiche se remit în timpul tratamentului, iar altele se remit, de obicei, după o întrerupere de 1 - 2 săptămâni a terapiei. Se recomandă monitorizarea periodică a concentrațiilor plasmatiche ale alanin-aminotransferazei.



h) Boală interstițială pulmonară (BIP) a fost observată la pacienții tratați cu vandetanib și unele cazuri au fost letale. Dacă un pacient prezintă simptome respiratorii cum sunt dispneea, tusea și febra, tratamentul cu vandetanib trebuie întrerupt și trebuie inițiată prompt investigarea acestora. Dacă BIP este confirmată, administrarea de vandetanib trebuie întreruptă definitiv și pacientul trebuie tratat adecvat.

i) Sindromul de encefalopatie posterioară reversibilă SEPR (Sindromul de leucoencefalopatie posterioară reversibilă-SLPR) este un sindrom determinat de edemul vasogen subcortical, diagnosticat prin RMN cerebral și observat rareori în timpul tratamentului asociat cu vandetanib cu și fără chimioterapie. Acest sindrom trebuie luat în considerare la orice pacient care prezintă convulsii, cefalee, tulburări de vedere, confuzie și status mintal modificat.

j) Inductori ai CYP3A4 - Trebuie evitată utilizarea concomitentă de vandetanib cu inductori puternici ai CYP3A4 (cum sunt rifampicina, carbamazepina, fenobarbitalul, sunătoarea, suc de grapefruit etc.).

V. Durata tratamentului: până la progresia bolii sau apariția toxicităților ce depășesc beneficiul terapeutic;

VI. Forma de administrare:

Doza: 300 mg/zi p.o, la aceeași oră din zi. În caz de necesitate a ajustării dozei, aceasta va fi de 200 sau 100 mg/zi, la indicația medicului curant.

Doze la copii și adolescenți

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.

Pacienții vârstnici: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (peste 65 de ani).

Insuficiență renală: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Nu există date privind pacienții care necesită dializă.

VII. Monitorizare:

- imagistic - CT/RMN inițial la 3 luni după inițierea tratamentului, ulterior la fiecare 6 luni

- toxicitatea hepatică (AST, ALT, bilirubină) la fiecare 3 luni

- TA și EKG (interval QTc) și electroliți (magneziu, potasiu, calciu) - la intervale apreciate ca fiind optime de către medicul curant

- TSH - la 6 săptămâni după începerea tratamentului și ulterior la interval de 3 luni

La pacienții la care se administrează concomitent warfarină sau acenocumarol se vor monitoriza în mod constant modificările timpului de protrombină, ale INR-ului sau episoadele hemoragice clinice.

VIII. Prescripții:

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală, medici pediatri cu supraspecializare în hemato-oncologie pediatrică/oncologie pediatrică sau competentă în oncopediatrie, sau atestat de studii complementare în oncologie și hematologie pediatrică sau medic cu specialitatea oncologie și hematologie pediatrică.

Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog, medici pediatri cu supraspecializare în hematooncologie pediatrică/oncologie pediatrică sau competență în oncopediatrie, sau atestat de studii complementare în oncologie și hematologie pediatrică sau medic cu specialitatea oncologie și hematologie pediatrică.

Luând în considerare următoarele aspecte:

- Terapia cu Caprelsa se încadrează în categoria terapiilor speciale pentru boli oncologice, neoplasmul medular tiroidian fiind încadrat ca o boală rară (conform Orphanet) agresivă și simptomatică la pacienți cu forma de boală local avansată, inoperabilă sau cu forma de boală metastazată;
- În cazul pacienților adulți, administrarea dozei de 300 mg (doza zilnică recomandată) ar crește complianța acestora la tratament; ajustări ale dozei, cu reducerea acesteia fiind necesare în cazul situațiilor prezentate la punctul 1.9. În aceste cazuri, ajustarea dozei se poate realiza prin dispersarea comprimatului filmat într-un volum corespunzător de apă necarbogazoasă, cu stabilirea diluției necesare concentrației dorite a fi administrate (vezi modul de administrare de la punctul 1.9);
- Doza administrată la copii și adolescenți trebuie să se bazeze întotdeauna pe aria suprafeței corporale exprimată în mg/m^2 (conform RCP Caprelsa) și poate fi stabilită prin realizarea diluțiilor corespunzătoare, conform celor prezentate anterior;
- Disponibilitatea concentrației de 300 mg este foarte importantă și în cazurile în care apar discontinuități temporare de producție a comprimatelor cu concentrația de 100 mg (cum este și situația existentă în cazul prezentei evaluări, notificată de solicitant către ANMDMR), pentru a nu exista riscul de întrerupere a tratamentului oncologic, care ar pune în pericol viața acestor pacienți.

2.2. Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie

Solicitantul a depus la dosar declarația pe propria răspundere privind rambursarea tratamentului cu DCI Vandetanibum pentru indicația de la punctul 1.9, în **18** țări membre ale Uniunii Europene **și Marea Britanie**, după cum urmează: Austria, Belgia, Italia, Franța, Danemarca, Olanda, Luxemburg, Grecia, Irlanda, Slovacia, Spania, Suedia, Croația, Lituania, Polonia, Slovenia și Germania.

2.3. Analiza de impact financiar

Conform OMS 1353/2020 ce modifică și completează OMS 861/2014:

Tabelul nr. 1 - Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate

Nr.crt.	Criterii	Detalii
1	Crearea adresabilității pentru pacienți	Se va arăta cum se va rezolva prin adăugare lipsa accesului la tratament, complianța la tratament a unor categorii de pacienți, segmente populaționale sau stadii de boală.
2	Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie	Este necesară pentru a demonstra utilizarea produsului pe scară largă în cel puțin trei state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie și menținerea unei abordări unitare.
3	Analiza de impact financiar	Se va calcula conform metodologiei din anexa nr. 2 la ordin.



NOTĂ:

1. Pentru situațiile de adăugare **pentru o altă concentrație** sau o altă formă farmaceutică aferentă medicamentului deja evaluat, care se utilizează în cadrul aceleiași indicații cu concentrația sau forma farmaceutică deja evaluată, **raportul pozitiv de evaluare se emite doar pentru situațiile în care prin această adăugare impactul este negativ sau neutru.** În acest caz, comparatorul este medicamentul cu concentrația sau forma farmaceutică corespunzătoare DCI deja compensate inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale.

Tabel nr. 2. Calculul costului terapiei

Medicament	Mărime ambalaj	PAM/ambalaj (lei)	PAM/UT (lei)	Cost anual (lei)
Caprelsa 100 mg	Cutie cu blistere PVC/ PVDC/ Al, sigilate cu folie de aluminiu x 30 comprimate filmate	7105,20	236,84	259.339,80
Caprelsa 300 mg	Cutie cu blistere PVC/ PVDC/ Al, sigilate cu folie de aluminiu x 30 comprimate filmate	20.265,41	675,51	246.561,15

PAM – prețul cu amănuntul maximal cu TVA; PAM/UT – prețul cu amănuntul maximal cu TVA/unitate terapeutică

Calculul costului terapiei relevă faptul că terapia cu Caprelsa 300 mg generează un impact bugetar neutru în valoare de **-4,93%** față de comparatorul Caprelsa 100 mg.

3. CONCLUZIE

Conform OMS 1353/2020 care modifică și completează OMS 861/2014 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, medicamentul cu **DCI VANDETANIBUM și DCI CAPRELSA 300 mg** întrunește criteriile de adăugare 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, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, SECȚIUNEA C1.*



4. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI VANDETANIBUM și DC CAPRELSA 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”.

Referințe bibliografice:

1. RCP CAPRELSA ([Caprelsa, INN-vandetanib \(europa.eu\)](#))
2. ESMO GUIDELINES ([Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up \(annalsofoncology.org\)](#))

Raport finalizat la data de: 04.05.2022

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu