



## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

**DCI: CABOZANTINIBUM**

***INDICAȚIA: monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom tiroidian diferențiat (CTD) avansat local sau metastazat, refractari sau neeligibili la terapia cu iod radioactiv (IRA), care au prezentat progresie în cursul terapiilor sistemice administrate anterior***

**Data depunerii dosarului**

**21.03.2023**

**Numărul dosarului**

**9081**

**PUNCTAJ: 85**



## 1. DATE GENERALE

1.1. DCI: CABOZANTINIBUM

1.2. DC: CABOMETRYX 20 mg comprimate filmate,  
CABOMETRYX 40 mg comprimate filmate,  
CABOMETRYX 60 mg comprimate filmate

1.3. Cod ATC: L01EX07

1.4. Data eliberării APP: 09 septembrie 2016

1.5. Deținătorul de APP: Ipsen Pharma, Franța

1.6. Tip DCI: cunoscută cu indicație terapeutică nouă

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

<b>Forma farmaceutică</b>	comprimate filmate	comprimate filmate	comprimate filmate
<b>Concentrația</b>	20 mg	40 mg	60 mg
<b>Calea de administrare</b>	orală	orală	orală
<b>Mărimea ambalajului</b>	Flacon x 30 comprimate filmate	Flacon x 30 comprimate filmate	Flacon x 30 comprimate filmate

1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 2408/2023:

<b>Denumire Comercială</b>	CABOMETRYX 20 mg comprimate filmate	CABOMETRYX 40 mg comprimate filmate	CABOMETRYX 60 mg comprimate filmate
<b>Prețul cu amănuntul pe ambalaj</b>	<b>23 958,93 lei</b>	<b>23 958,93</b>	<b>23 958,93</b>
<b>Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică</b>	<b>798,63</b>	<b>798,63</b>	<b>798,63</b>

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP :

### **Indicații terapeutice**

#### Carcinom tiroidian diferențiat (CTD)

CABOMETRYX este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom tiroidian diferențiat (CTD) avansat local sau metastazat, refractari sau neeligibili la terapia cu iod radioactiv (IRA), care au prezentat progresie în cursul terapierilor sistemice administrate anterior.

### **Doze și mod de administrare**

Tratamentul cu CABOMETRYX trebuie inițiat de către un medic cu experiență în administrarea medicamentelor antineoplazice.

### Doze

CABOMETRYX comprimate și cabozantinib capsule nu sunt bioechivalente și nu trebuie să fie schimbate între ele.

### CABOMETRYX ca monoterapie

Pentru CCR, CHC și CTD doza recomandată de CABOMETRYX este de 60 mg o dată pe zi. Tratamentul trebuie continuat până când pacientul nu mai beneficiază din punct de vedere clinic în urma terapiei sau până când toxicitatea atinge un nivel inacceptabil.

### Modificarea tratamentului

Abordarea reacțiilor adverse suspectate la medicament poate necesita întreruperea temporară a tratamentului și/sau reducerea dozei (vezi Tabelul 1). Atunci când este necesară reducerea dozei în monoterapie, se recomandă scăderea până la o doză de 40 mg pe zi, iar apoi până la 20 mg pe zi.

**Tabelul 1: Modificări recomandate ale dozei de CABOMETRYX în caz de apariția a reacțiilor adverse**

Reacția adversă și severitatea	Modificarea tratamentului
Reacții adverse de gradul 1 și gradul 2 care sunt tolerabile și ușor de abordat terapeutic	Ajustarea dozei nu este necesară de obicei. Se va adăuga un tratament de susținere, după cum este indicat.
Reacții adverse de gradul 2 care sunt intolerabile și nu pot fi ameliorate printr-o reducere a dozei sau tratament de susținere	Se întrerupe tratamentul până când reacția adversă a fost redusă la gradul $\leq 1$ . Se adaugă un tratament de susținere, după cum este indicat. Se are în vedere reinițierea tratamentului cu o doză redusă.
Reacții adverse de gradul 3 (cu excepția valorilor anormale ale investigațiilor de laborator, fără relevanță clinică)	Se întrerupe tratamentul până când reacția adversă a fost redusă la gradul $\leq 1$ . Se adaugă un tratament de susținere, după cum este indicat. Se reinițiază tratamentul cu o doză redusă.
Reacții adverse de gradul 4 (cu excepția valorilor anormale ale investigațiilor de laborator, fără relevanță clinică)	Se întrerupe tratamentul. Se instituie îngrijiri medicale adecvate. În cazul în care reacția adversă se reduce până la gradul $\leq 1$ , se reinițiază tratamentul cu o doză redusă. În cazul în care reacția de toxicitate nu se reduce, se oprește definitiv administrarea tratamentului.
Creșterea valorilor enzimelor hepatice la pacienții cu CCR tratați cu CABOMETRYX în asociere cu nivolumab	
ALT sau AST > de 3 ori LSN dar $\leq 10$ ori LSN fără bilirubină totală simultană $\geq 2$ ori LSN	Întrerupeți CABOMETRYX și nivolumab până când aceste reacții adverse se rezolvă la grad $\leq 1$ Terapia cu corticosteroizi poate fi luată în considerare dacă se suspectează o reacție imun-mediată (consultați RCP nivolumab). Reinițierea cu un singur medicament sau reinițierea secvențială cu ambele medicamente după recuperare poate fi luată în considerare. Dacă reinițiați cu nivolumab, consultați RCP nivolumab.
ALT sau AST > de 10 ori LSN sau > de 3 ori LSN cu bilirubină totală simultană $\geq 2$ ori LSN	Întrerupeți permanent CABOMETRYX și nivolumab. Terapia cu corticosteroizi poate fi luată în considerare dacă se suspectează o reacție imun-mediată (consultați RCP nivolumab).

Notă: Gradele de toxicitate sunt în conformitate cu Criteriile comune de terminologie pentru evenimente adverse ale Institutului Național Oncologic, versiunea 4.0 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE v4)



Se recomandă întreruperea tratamentului în caz de toxicitate de grad 3 sau mai mare conform clasificării CTCAE sau în caz de toxicitate intolerabilă de grad 2. Se recomandă scăderi ale dozelor pentru evenimente care, dacă persistă, ar putea deveni grave sau intolerabile. În cazul în care un pacient omite o doză, doza omisă nu trebuie luată dacă au rămas mai puțin de 12 ore până la următoarea doză.

#### Medicamente administrate concomitent

Medicamentele care sunt inhibitori puternici ai CYP3A4 trebuie administrate concomitent cu precauție și trebuie evitată utilizarea concomitentă pe termen lung a medicamentelor care sunt inductori puternici ai CYP3A4.

Trebuie luată în considerare selectarea unui medicament alternativ, administrat concomitent, care nu are potențial sau are un potențial minim de inducere sau inhibare a CYP3A4.

#### Grupe speciale de pacienți

##### Vârstnici

*Nu este recomandată nicio ajustare specifică a dozei pentru utilizarea cabozantinib la pacienții vârstnici (cu vârsta  $\geq 65$  ani).*

##### Rasa

*Nu este necesară ajustarea dozei pe baza apartenenței etnice.*

##### Insuficiență renală

*Cabozantinib trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată.*

*Cabozantinib nu este recomandat pentru utilizare la pacienții cu insuficiență renală severă, deoarece siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite la această grupă de pacienți.*

##### Insuficiență hepatică

*La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, nu este necesară ajustarea dozei. Deoarece pentru pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child Pugh B) sunt disponibile doar date limitate, nu se pot face recomandări cu privire la doze pentru acești pacienți. Este recomandată monitorizarea îndeaproape a profilului de siguranță general la acești pacienți. Nu există experiență clinică la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child Pugh C), astfel încât cabozantinib nu este recomandat la acești pacienți.*

##### Insuficiență cardiacă

*Datele provenite de la pacienții cu insuficiență cardiacă sunt limitate. Nu se pot face recomandări specifice privind dozele.*

##### Copii și adolescenți

*Siguranța și eficacitatea cabozantinib la copii și adolescenți cu vârsta  $< 18$  ani nu au fost încă stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise în secțiunea 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare cu privire la doze.*

#### Mod de administrare

CABOMETYX este pentru administrare orală. Comprimatele trebuie înghițite întregi și nu trebuie să fie zdrobite. Pacienții trebuie instruiți să nu consume alimente cu cel puțin 2 ore înainte de și timp de o oră după administrarea CABOMETYX.



## Precizare DETM

Reprezentantul în România al deținătorului autorizației de punere pe piață, compania S.C. IPSEN PHARMA ROMANIA S.R.L. a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI CABOZANTINIBUM și DC CABOMETYX 20 mg comprimate filmate, CABOMETYX 40 mg comprimate filmate, CABOMETYX 60 mg comprimate filmate pentru indicația „monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom tiroidian diferențiat (CTD) avansat local sau metastazat, refractari sau neeligibili la terapia cu iod radioactiv (IRA), care au prezentat progresie în cursul terapiilor sistemice administrate anterior”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 7, din O.M.S. nr. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare, 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”.

### N.B.

Deoarece, pe parcursul evaluării s-a constatat **traducerea incompletă a indicației** din RCP-ul în limba română (“care au prezentat progresie în cursul terapiilor sistemice administrate anterior”), față de versiunea în limba franceză (“et progressif pendant **ou après** un traitement systémique antérieur”), respectiv engleză (“who have progressed during **or after** prior systemic therapy”), pentru a nu exista posibilitatea ca anumite segmente populaționale aprobate să nu aibă acces la această terapie, DETM a sesizat Departamentul responsabil din cadrul ANMDMR, fiind transmisă în data de 30.08.2023, către Agenția Europeană pentru Medicamente, o solicitare de modificare a RCP-ului în limba română, în vederea armonizării indicației cu varianta autorizată la nivel European.

Astfel, indicația actualizată va fi: “CABOMETYX este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom tiroidian diferențiat (CTD) avansat local sau metastazat, refractari sau neeligibili la terapia cu iod radioactiv (IRA), care au prezentat progresie în cursul **sau după** terapiile sistemice administrate anterior.”

## 2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

### 2.1. HAS

Comisia de Transparență, prin avizul aprobat la data de 9 Noiembrie 2022, a acordat **un beneficiu terapeutic important**, favorabil rambursării medicamentului cu DC CABOMETYX (cabozantinib) pentru indicația: “monoterapie în tratamentul pacienților adulți cu carcinom tiroidian diferențiat (CTD) local avansat sau metastatic, refractar sau neeligibil pentru iod radioactiv (IRA) și progresiv în timpul sau după tratamentul sistemic anterior”.

#### Locul în strategia terapeutică:

În cazul cancerului tiroidian diferențiat local avansat sau metastatic, inoperabil și care nu răspunde la tratamentul cu iod radioactiv, se poate discuta indicația unui tratament sistemic în prezența unei boli cu metastaze voluminoase și progresive.



În 2014, NEXAVAR (sorafenib) a obținut autorizația europeană de punere pe piață, în tratamentul pacienților adulți cu carcinom tiroidian diferențiat local avansat sau metastatic (papilar, folicular, celule Hürthle), refractar la terapia cu iod radioactiv (IRA) și progresiv, apoi un an mai târziu a fost autorizat LENVIMA (lenvatinib) în aceeași indicație.

Cele mai recente recomandări americane din ghidul NCCN 2022 propun CABOMETYX (cabozantinib) după progresia tratamentului cu LENVIMA (lenvatinib) și/sau NEXAVAR (sorafenib) pentru formele agresive și/sau simptomatice (categoria 1), dar și recomandările europene din ghidul ESMO din 2022 consideră cabozantinibul în același mod, ca fiind o opțiune terapeutică la pacienții cu cancer diferențiat avansat/metastatic, refractar la terapia cu iod radioactiv și progresiv și/sau simptomatic, după un tratament anterior cu inhibitorii multikinazici (MKI) lenvatinib sau sorafenib (grad [I, A]).

#### **Locul medicamentului:**

CABOMETYX (cabozantinib) este un tratament de a doua linie, pentru pacienții adulți cu carcinom tiroidian diferențiat (CTD) local avansat sau metastatic, refractari sau neeligibili pentru iod radioactiv (IRA) și progresiv în timpul sau după terapia sistemică anterioară.

Populația țintă poate fi estimată la maximum 200 de pacienți. Când extinderea metastatică a bolii este asociată cu natura refractară la iod radioactiv, rata de supraviețuire scade la o supraviețuire mediană estimată de 6 ani. Indicația tratamentului sistemic poate fi discutată în cazul metastazelor mari și/sau progresive.

Nevoia medicală este în prezent acoperită parțial de LENVIMA (lenvatinib) după eșecul NEXAVAR (sorafenib). Cu toate acestea, rămâne o nevoie medicală de medicamente care să îmbunătățească supraviețuirea generală și calitatea vieții după eșecul sau progresia unui prim tratament sistemic.

#### **Îmbunătățirea beneficiului efectiv (ASMR)**

Luând în considerare :

- demonstrarea în studiul de fază III, randomizat, dublu-orb COSMIC-311, a superiorității CABOMETYX (cabozantinib) față de placebo în ceea ce privește supraviețuirea fără progresie (SFP)
- absența demonstrării unei superiorități asupra ratei de răspuns (al doilea criteriu principal al studiului)
- lipsa demonstrării unui câștig în supraviețuirea globală (obiectiv secundar explorator al studiului)
- un profil de siguranță marcat de apariția evenimentelor adverse grave la o treime dintre pacienți

Comisia de Transparență consideră că medicamentul cu DC CABOMETYX (cabozantinib) oferă o îmbunătățire minoră a beneficiului efectiv (ASMR IV), în ceea ce privește eficacitatea, în gestionarea carcinomului tiroidian local avansat sau metastatic, diferențiat, refractar la iod, radioactiv și progresiv în timpul sau după tratamentul sistemic anterior.



### Recomandare specială

Comisia subliniază necesitatea validării prescripției cu CABOMETYX (cabozantinib) de către centrele de competență sau în cadrul unei ședințe de consultare multidisciplinară (RCP) care să includă un oncolog sau un medic cu experiență în managementul cancerului diferențiat al tiroidei (endocrinolog).

### **2.2. NICE/SMC**

Medicamentul cu DCI Cabozantinibum nu a fost evaluat de către autoritățile de reglementare din Marea Britanie (NICE/SMC), pentru indicația de la punctul 1.9.

### **2.3. IQWIG/G-BA**

Conform deciziei G-BA din data de 1 Decembrie 2022, emise ca urmare a raportului de evaluare IQWIG din data de 18 August 2022, pentru medicamentul CABOMETYX (Cabozantinib), în indicația de la punctul 1.9, au fost identificați ca și comparatori, următoarele opțiuni de tratament:

- sorafenib
- lenvatinib
- terapia de susținere optimă

În Decizia G-BA se menționează că **un beneficiu suplimentar nu este dovedit în cazul tratamentului cu Cabozantinib față de comparatori**. Populația eligibilă pentru tratamentul cu Cabozantinib este estimată la cca. 125-425 de pacienți.

## **3. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE**

Solicitantul a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI CABOZANTINIBUM și DC CABOMETYX 20 mg comprimate filmate, CABOMETYX 40 mg comprimate filmate, CABOMETYX 60 mg comprimate filmate este rambursat pentru indicația de la punctul 1.9 în **9 țări**, membre ale Uniunii Europene (Austria, Germania, Grecia, Italia, Luxemburg, Olanda, Polonia, Suedia, Ungaria).

## **4. STUDIUL CLINIC XL184-311 (COSMIC-311) DERULAT ÎN ROMÂNIA**

Compania solicitantă a depus la dosarul de evaluare **autorizația de studii clinice** (nr. 30468/29.11.2019) și **raportul final** care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului cu DCI Cabozantinibum și DC Cabometyx pe indicația depusă: studiul clinic XL184-311 (număr EudraCT: 2018-001771-21): "A Phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study of cabozantinib (XL184) in subjects with radioiodine-refractory Differentiated Thyroid Cancer (DTC) who have progressed after prior VEGFR-targeted therapy".

În România, centrele participante la studiu au fost: SC Oncolab SRL (Craiova), Institutul Național de Endocrinologie C.I. Parhon (București), Institutul Oncologic Prof. Dr. Ion Chiricuță (Cluj-Napoca), SC Oncocenter Oncologie Clinică SRL (Timișoara), iar conform raportului final al studiului au fost înrolați în total 4 pacienți (trei au primit Cabozantinib și unul a primit placebo).

#### **Principalele obiective ale studiului**

- **Supraviețuirea Fără Progresie (SFP)** timpul până la prima documentare radiografică de boală progresivă (BP) sau deces din orice cauză [Interval de timp: până la aproximativ douăzeci de luni după ce primul subiect este randomizat. Timpul de la randomizare până la primul eveniment: BP determinată radiografic de comisia de evaluare radiologică independentă în regim orb (BIRC) sau deces din orice cauză].
- **Rata de Răspuns Obiectiv (RRO)** proporția subiecților cu cel mai bun răspuns global de răspuns complet (CR) sau răspuns parțial (PR) [ Perioada de timp: șase luni după ce 100 de subiecți sunt randomizați. Timp de la randomizare până la cel mai bun răspuns global al răspunsului complet confirmat (CR) sau al răspunsului parțial confirmat (PR) de către BIRC conform RECIST 1.1]
- **Supraviețuirea generală (SG)** a fost criteriu de evaluare adițional.

#### **Principalele criterii de includere:**

- diagnostic de cancer tiroidian diferențiat confirmat histologic sau citologic.
- boală evaluabilă conform RECIST 1.1.
- tratament anterior sau tratament neeligibil cu Iod-131 pentru cancerul tiroidian diferențiat.
- tratament anterior pentru CTD cu cel puțin unul dintre următorii inhibitori ai tirozin kinazei (TKI), care vizează receptorul factorului de creștere al endoteliului vascular (FCEV): lenvatinib sau sorafenib.
- statusul de performanță ECOG 0 sau 1.

#### **Principalele criterii de excludere:**

- tratament anterior cu oricare dintre următoarele: cabozantinib; inhibitor al kinazei BRAF; mai mult de 2 agenți TKI care vizează receptorul FCEV; mai mult de 1 terapie cu inhibitori ai punctelor de control imun; 1 regim de chimioterapie sistemică (administrat ca agent unic sau în combinație cu un alt agent chimioterapic).
- tratament cu oricare inhibitori de kinază cu moleculă mică (inclusiv experimental) în decurs de 2 săptămâni sau de 5 ori timpul de înjumătățire al agentului, oricare dintre acestea este mai lung, înainte de randomizare.
- tratament cu oricare anticorp anticancer (inclusiv experimental) sau chimioterapie sistemică în decurs de 4 săptămâni înainte de randomizare.



- radioterapie pentru metastaze osoase în decurs de 2 săptămâni sau a oricărei alte radioterapii în decurs de 4 săptămâni înainte de randomizare.
- metastaze cerebrale cunoscute sau boală epidurală craniană, dacă nu sunt tratate adecvat.

Randomizarea a fost stratificată în funcție de administrarea anterioară de lenvatinib (da versus nu) și vârstă ( $\leq 65$  ani versus  $> 65$  ani). Pacienților eligibili, randomizați la administrarea de placebo li s-a permis să treacă în grupul de tratament cu cabozantinib după confirmarea progresiei bolii de către o comisie de evaluare radiologică independentă, în regim orb (BIRC). Subiecții au continuat studiul cu tratament în regim orb atât timp cât au prezentat beneficiu clinic sau până când a apărut toxicitate inacceptabilă.

Cel mai frecvent motiv pentru care subiecții au fost refractari la terapia IRA a fost progresia bolii. Un număr de 5 subiecți din brațul cabozantinib au fost neeligibili pentru terapia IRA pentru CTD (1 subiect a primit o doză de IRA și apoi a fost considerat neeligibil); motivele au inclus alergia la iod și glanda tiroidă intactă.

Analiza primară a SFP a inclus 187 de pacienți randomizați, 125 în grupul de tratament cu cabozantinib și 62 în grupul cu administrare de placebo. La momentul inițial, caracteristicile demografice și ale bolii au fost similare, în general, în ambele grupuri ale studiului. Vârsta mediană a fost de 66 ani (interval 32 până la 85 ani), 51% aveau  $\geq 65$  ani, 13% aveau  $\geq 75$  ani. Majoritatea pacienților era de rasă caucaziană (70%), 18% erau asiatici și 55% erau femei. Din punct de vedere histologic, 55% aveau diagnostic confirmat de carcinom tiroidian papilar, 48% aveau diagnostic confirmat de carcinom tiroidian folicular, incluzând 17% pacienți cu cancer tiroidian cu celule Hürthle. Metastazele au fost prezente la 95% dintre pacienți: la nivel pulmonar la 68%, la nivelul ganglionilor limfatici la 67%, la nivel osos la 29%, la nivel pleural la 18% și la nivel hepatic la 15%. Cinci pacienți nu au urmat anterior IRA, deoarece nu erau eligibili, 63% au fost tratați anterior cu lenvatinib, 60% au fost tratați anterior cu sorafenib și 23% au fost tratați anterior atât cu sorafenib cât și cu lenvatinib. La momentul inițial statusul de performanță ECOG era 0 (48%) sau 1 (52%). Durata mediană de tratament a fost de 4,4 luni în brațul cu administrare de cabozantinib și de 2,3 luni în brațul cu administrare de placebo.

Rezultatele analizei primare (cu data limită de colectare a datelor 19 August 2020 și urmărire mediană timp de 6,2 luni pentru SFP) și analizele actualizate (cu data limită de colectare a datelor 08 Februarie 2021 și urmărire mediană timp de 10,1 luni pentru SFP) sunt prezentate în Tabelul 9. **Studiul nu a demonstrat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic pentru RRO** la pacienții randomizați în grupul de tratament cu cabozantinib ( $n=67$ ), comparativ cu placebo ( $n=33$ ): 15% versus 0%. **Studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic pentru SFP** (urmărire mediană timp de 6,2 luni) la pacienții randomizați în grupul de tratament cu cabozantinib ( $n=125$ ), comparativ cu placebo ( $n=62$ ). O analiză actualizată pentru SFP și SG (urmărire mediană timp de 10,1 luni) a inclus 258 pacienți randomizați - 170 în grupul de tratament cu cabozantinib și 88 în grupul cu administrare de placebo. Analiza pentru **supraviețuirea generală nu a fost concludentă**, deoarece subiecților din grupul cu administrare de placebo cu progresie confirmată a bolii li s-a permis să treacă în grupul de tratament cu cabozantinib.

**Tabelul 9: Rezultate de eficacitate în studiul COSMIC-311**

	Analiza primară <sup>1</sup> (ITT)		Analiză actualizată <sup>2</sup> (ITT complet)	
	CABOMETYX (n=125)	Placebo (n=62)	CABOMETYX (n=170)	Placebo (n=88)
<b>Supraviețuire fără progresie*</b>				
Număr de evenimente, (%)	31 (25)	43 (69)	62 (36)	69 (78)
Progresie a bolii	25 (20)	41 (66)	50 (29)	65 (74)
Deces	6 (4.8)	2 (3.2)	12 (7.1)	4 (4.5)
SFP Mediană în luni (ÎI 96%)	NE (5.7, NE)	1.9 (1.8, 3.6)	11.0 (7.4, 13.8)	1.9 (1.9, 3.7)
Hazard Ratio (96% CI) <sup>3</sup>	0.22 (0.13, 0.36)		0.22 (0.15, 0.32)	
p-valoare <sup>4</sup>	< 0.0001			
<b>Supraviețuire generală</b>				
Evenimente, n (%)	17 (14)	14 (23)	37 (22)	21 (24)
Hazard Ratio <sup>3</sup> (95% ÎI)	0.54 (0.27, 1.11)		0.76 (0.45, 1.31)	
	<b>Analiza primară<sup>1</sup></b>			
<b>Rata de răspuns obiectiv (RRO)<sup>5</sup></b>				
	<b>CABOMETYX (n=67)</b>		<b>Placebo (n=33)</b>	
Răspuns general, (%)	10 (15)		0 (0)	
Răspuns complet	0		0	
Răspuns parțial	10 (15)		0	
Boală stabilă	46 (69)		14 (42)	
Progresie a bolii	4 (6)		18 (55)	

\* Analiza primară pentru SFP a inclus cenzurare pentru noile tipuri de tratamente anticancerogene. Rezultatele pentru SFP cu sau fără cenzurare pentru noile tipuri de tratamente anticancerogene au fost consistente.

ÎI, interval de încredere; NE, non - evaluabil

<sup>1</sup> Data limită de colectare a datelor pentru analiza primară 19 August 2020.

<sup>2</sup> Data limită de colectare a datelor pentru analiza secundară 08 February 2021.

<sup>3</sup> Estimată prin modelul de risc proporțional-Cox.

<sup>4</sup> Log-rank test stratificat prin utilizarea anterioară de lenvatinib (da vs. nu) și vârstă ( $\leq 65$  ani vs.  $> 65$  ani) ca factori de stratificare (per IXRS data).

<sup>5</sup> Bazat pe primii 100 pacienți incluși în studiu, cu urmărire mediană timp de 8.9 luni, n=67 în grupul CABOMETYX și n=33 în grupul placebo. Îmbunătățirea din punct de vedere statistic pentru RRO nu a fost semnificativă.

## 5. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

### GHIDUL DE PRACTICĂ CLINICĂ ESMO PRIVIND UTILIZAREA TERAPIEI SISTEMICE ÎN CANCERUL TIROIDIAN AVANSAT

**(actualizat 2022)**

#### **Managementul bolii avansate/metastatice - CABOZANTINIB**

Cabozantinib comprimate a fost recent aprobat de FDA și EMA pentru tratarea adulților cu CTD refractar la iod radioactiv (IRA) care au progresat în timpul tratamentului anterior cu MKI (inhibitori multikinazici) care vizează VEGFR (sorafenib sau lenvatinib). Doza recomandată este de 60 mg pe cale orală o dată pe zi, pe stomacul gol (nu se consumă alimente cu cel puțin 2 ore înainte și cu cel puțin 1 oră după administrarea medicamentului). În prezent este disponibil pe piață Cabozantinib sub formă de capsule, pentru tratarea cancerului medular tiroidian (140 mg o dată pe zi). Cele două formulări nu sunt bioechivalente și nu trebuie înlocuite. Decizia de aprobare s-a bazat pe datele din studiul



COSMIC-311 (NCT03690388), un studiu global, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, de fază III, efectuat la pacienții cu vârsta  $\geq 16$  ani cu CTD refractar la IRA (papilar sau folicular și variantele acestora). Pacienții au fost randomizați 2:1 pentru tratament cu cabozantinib comprimat (60 mg o dată pe zi) sau placebo.

Efectele adverse au fost gestionabile și în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al cabozantinibului. Evenimentele adverse de gradul 3 sau 4 asociate tratamentului au apărut la 71 din 125 de pacienți (57%), care au primit cabozantinib și 16 dintre cei 62 (26%) cărora li s-a administrat placebo. Nu au existat decese legate de tratament. O reducere inițială a dozei pentru gestionarea evenimentelor adverse a fost necesară la 56% dintre pacienții din brațul experimental, în timp ce 22% au necesitat o reducere secundară a dozei.

Astfel, cabozantinibul apare ca o nouă opțiune terapeutică la pacienții care au progresat în urma tratamentului cu MKI. Este de remarcat faptul că eficacitatea lenvatinibului a fost testată la pacienți naivi la cabozantinib, precum și la pacienții care au primit un regim de tratament anterior cu un MKI (inclusiv sorafenib) cu o rată de răspuns de 65% și s-a observat un beneficiu SFP în ambele subgrupe.

Acest lucru face ca lenvatinib și cabozantinib să fie două potențiale opțiuni pentru tratamentul de linia a doua al pacienților care progresează în urma tratamentului cu sorafenib. În prezent secvența optimă nu poate fi stabilită pe baza dovezilor disponibile. Decizia ar trebui să fie individualizată pentru fiecare pacient, luând în considerare probabilitatea de răspuns și profilul de siguranță al medicamentului.

## RECOMANDĂRI

- Cabozantinib este o opțiune de tratament a adulților cu CTD avansat/metastatic refractar la IRA, care au progresat în urma tratamentului cu MKI [I, A; Scor ESMO-MCBS v1.1: 2].
- În Europa, selpercatinib este o opțiune de tratament a adulților cu CTD pozitiv la fuziunea RET avansat/metastatic care au primit deja terapie MKI cu sorafenib, lenvatinib sau ambele [V, B; scor ESMO-MCBS v1.1: 3; Scorul ESMO ESCAT: IB; aprobat de EMA, nu are aprobare de la FDA pentru această indicație].
- În Statele Unite, selpercatinib este o opțiune pentru tratamentul adulților și adolescenților cu vârsta  $\geq 12$  ani cu CTD pozitiv la fuziunea RET refractare la IRA avansate/metastatice, indiferent dacă au primit sau nu terapie MKI cu sorafenib, lenvatinib sau ambele [V, B; scor ESCAT: IB; aprobat de FDA, nu are aprobare EMA pentru această indicație].
- În Statele Unite, pralsetinib este o opțiune pentru tratamentul adulților și adolescenților cu vârsta  $\geq 12$  ani cu CTD pozitiv la fuziunea RET, avansat sau metastatic, care necesită terapie sistemică și sunt refractari la IRA [V, B; scor ESMO-MCBS v1.1: 3; scor ESCAT: IB; aprobat de FDA, nu are aprobare de la EMA].
- Larotrectinib este o opțiune pentru tratamentul pacienților adulți și copiilor cu tumori solide metastatice, pozitive la fuziunea NTRK, ce nu pot fi operate și care nu au opțiuni de tratament satisfăcătoare [V, B; scor ESMO-MCBS v1.1: 3; Scorul ESCAT: IC].

- Entrectinib este o opțiune pentru tratarea adulților și adolescenților cu vârsta  $\geq 12$  ani cu tumori solide metastatice sau nerezecabile, pozitive la fuziunea NTRK, care au progresat în pofida tratamentului standard de îngrijire [V, B; scor ESMO-MCBS v1.1: 3; Scor ESCAT: IC].
- Dacă este planificată o terapie sistemică pentru CTD avansat/metastatic, ar trebui luat în considerare un test genetic care vizează mutațiile canceroase acționabile, pentru a individualiza terapia. Dacă este disponibilă, analiza secvențierii de generație nouă, este o abordare preferată [III, C].

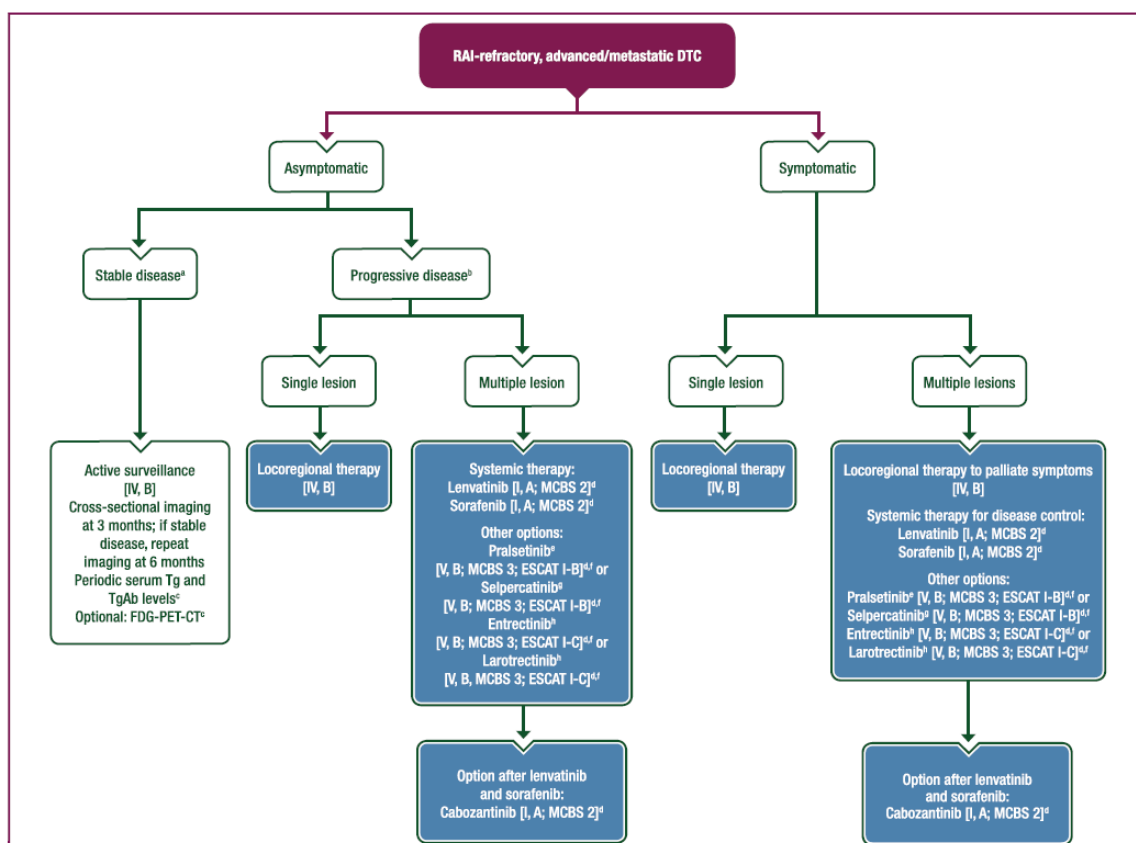


Figure 4. Recommendations for management of RAI-refractory, advanced/metastatic DTC patients. Purple: general categories or stratification; white: other aspects of management; blue: systemic anticancer therapy. DTC, differentiated thyroid cancer; EMA, European Medicines Agency; ESCAT, ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets; ESMO-MCBS, ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale; FDA, Food and Drug Administration; FDG-PET, [<sup>18</sup>F]2-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography; FDG-PET-CT, [<sup>18</sup>F]2-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography-computed tomography; MCBS, ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale; MKI, multitargeted kinase inhibitor; NGS, next-generation sequencing; NTRK, neurotrophic tyrosine receptor kinase; RAI, radioactive iodine; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; TC, thyroid cancer; Tg, thyroglobulin; TgAb, serum thyroglobulin antibody.

Având în vedere:

- ❖ definiția comparatorului conform O.M.S. 861/2014, Anexa 1, Art.1, lit.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;”*

- ❖ situația rambursării în România, la data prezentei evaluări, a medicamentelor recomandate de ghidul ESMO (actualizat 2022) pentru cancerul tiroidian diferențiat în tratamentul de linia a doua al pacienților care progresează în urma tratamentului sistemic anterior:

- DCI LENVATINIBUM nu este inclus în HG 720/2008 republicată, nefiind compensat,

**putem afirma că medicamentul cu DCI Cabozantinibum și DC Cabometyx reprezintă singura alternativă terapeutică pentru care nu există comparator relevant în Listă în indicația: *”monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom tiroidian diferențiat (CTD) avansat local sau metastazat, refractari sau neeligibili la terapia cu iod radioactiv (IRA), care au prezentat progresie în cursul terapiilor sistemice administrate anterior”*.**

***5.1. 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***

Luând în considerare, precizările din:

- ❖ EPAR CABOMETYX:

*”Pacienții care dezvoltă CTD refractar RAI au un prognostic prost, cu un țimp de supraviețuire median estimat de 2,5-3,5 ani. Pacienții care au fost tratați inițial cu I-131 și au obținut studii imagistice negative după terapia RAI au arătat o supraviețuire mai lungă, cu o rată de supraviețuire la 10 ani de 92%. Cu toate acestea, atunci când pacienții au devenit refractari la IRA, rata de supraviețuire la 10 ani a scăzut la 10-29%.”*

- ❖ RCP CABOMETYX:

*Analiza pentru supraviețuirea generală nu a fost concludentă, deoarece subiecților din grupul cu administrare de placebo cu progresie confirmată a bolii li s-a permis să treacă în grupul de tratament cu cabozantinib.*

**putem afirma că: medicamentul cu DCI Cabozantinibum și DC CABOMETYX nu se adresează pacienților cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni.**

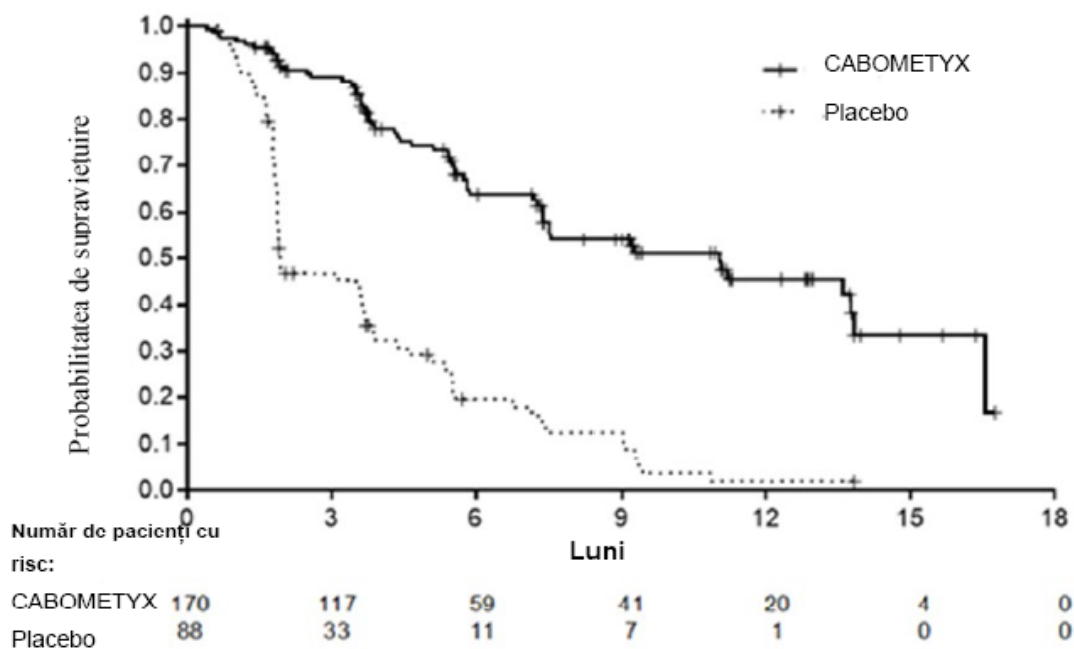
**5.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:**

**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**

Studiul de fază III COSMIC-311, a demonstrat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic, de 9 luni pentru SFP la pacienții randomizați în grupul de tratament cu cabozantinib (SFP mediană 11 luni), comparativ cu placebo (SFP mediană 1,9 luni). Astfel, putem afirma că medicamentul cu DCI Cabozantinibum și DC CABOMETYX este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni.

**Figura 8: Curba Kaplan Meier pentru supraviețuirea fără progresie în COSMIC-311 (analiză actualizată [Data limită de colectare a datelor: 08 Februarie 2021], N=258)**



**5.3. 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**

Cancerul tiroidian, este o afecțiune care pune în pericol viața, iar conform Globocan, în România, pentru cancerul tiroidian se estimează o prevalență la 5 ani de 6005 pacienți (3,1 la 10.000 locuitori) și o mortalitate de 169 decese pe an.

Conform datelor publicate pe site-ul OrphaNet, carcinomul tiroidian diferențiat este clasificat ca fiind o boală rară cu codul Orpha:146, având o incidență estimată de 1 la 10.000. Raportul femeii la bărbați este de aproximativ 3 la 1. Prognosticul este în general bun la majoritatea pacienților, dar aproximativ 5% din cazuri sunt fatale. Prognosticul bun este asociat cu vârsta sub 55 de ani și tumorile sub 4 cm.

## 6. PUNCTAJUL OBȚINUT

**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
<b>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)</b>	
3.2. 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 compensată în 8 - 13 state membre ale UE și Marea Britanie	20
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
<b>4. Stadiul evolutiv al patologiei</b>	
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
<b>TOTAL</b>	<b>85</b>

## 7. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI CABOZANTINIBUM și DC CABOMETYX 20 mg comprimate filmate, CABOMETYX 40 mg comprimate filmate, CABOMETYX 60 mg comprimate filmate, pentru indicația de la punctul 1.9, întrunește punctajul de **inclusiune 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.

## 8. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI CABOZANTINIBUM și DC CABOMETYX 20 mg comprimate filmate, CABOMETYX 40 mg comprimate filmate, CABOMETYX 60 mg comprimate filmate pentru indicația: „CABOMETYX este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom tiroidian diferențiat (CTD) avansat local sau metastazat, refractari sau neeligibili la terapia cu iod radioactiv (IRA), care au prezentat progresie în cursul sau după terapiile sistemice administrate anterior.”

### Referințe bibliografice :

1. RCP CABOMETYX ([https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220929156882/anx\\_156882\\_ro.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220929156882/anx_156882_ro.pdf))
2. AVIZ HAS ([https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19853\\_CABOMETYX\\_PIC\\_EI\\_AvisDef\\_CT19853.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19853_CABOMETYX_PIC_EI_AvisDef_CT19853.pdf))
3. AVIZ G-BA ([https://www.g-ba.de/downloads/91-1455-838/2022-12-01\\_Resolution\\_Cabozantinib\\_D-826\\_EN.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1455-838/2022-12-01_Resolution_Cabozantinib_D-826_EN.pdf))
4. EPAR CABOMETYX ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/cabometyx-h-c-004163-ii-0023-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/cabometyx-h-c-004163-ii-0023-epar-assessment-report-variation_en.pdf))
5. Protocol studiu XL184–311 ([https://classic.clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/88/NCT03690388/Prot\\_SAP\\_000.pdf](https://classic.clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/88/NCT03690388/Prot_SAP_000.pdf))
6. Ghidul ESMO, actualizat 2022 ([https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(22\)00694-9/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(22)00694-9/pdf))
7. ORPHANET (<https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease.php?lng=EN>)
8. GLOBOCAN (<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/642-romania-fact-sheets.pdf>)
9. O.M.S. Nr. 861/2014, actualizat.
10. H.G. Nr. 720/2008 republicată
11. O.M.S. 2408/2023.

Raport finalizat la data de 19.09.2023

**Coordonator DETM**  
**Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu**