MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: TIVOZANIBUM

INDICAȚIE: ***tratamentul de primă linie la pacienții adulți cu carcinom renal (CR) (renal cell carcinoma RCC) în stadiu avansat și la pacienții adulți netratați anterior cu inhibitori ai căii VEGFR și mTOR, în caz de progresie a bolii după un tratament anterior cu citokine pentru RCC în stadiu avansat***

Data depunerii dosarului	**16.10.2020**
Numărul dosarului	**16462**

PUNCTAJ: 95 de puncte

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Tivozanibum

1.2.1. DC: Fotivda 890 micrograme capsule

1.2.2. DC: Fotivda 1340 micrograme capsule

1.3. Cod ATC: L01EK03

1.4. Data primei autorizări: 24 august 2017

1.5. Deținătorul de APP: EUSA Pharma (Netherlands) B.V., Olanda

1.6. Tip DCI: nouă

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

Forma farmaceutică	**capsule**
Concentrații	**890 micrograme** **1340 micrograme**
Calea de administrare	**orală**
Mărimea ambalajului	**cutie cu 1 flac. din PEID cu system de închidere securizat pentru copii x 21 caps.**

1.8. Preț conform O.M.S. nr. 1165/24 iunie 2020, actualizat :

Preţul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	**9771,85 lei**
Preţul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	**465.32 lei**

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Fotivda 890 micrograme capsule și Fotivda 1340 micrograme capsule

Indicaţie terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Fotivda este indicat în tratamentul de primă linie la pacienții adulți cu carcinom renal (CR) (renal cell carcinoma RCC) în stadiu avansat și la pacienții adulți netratați anterior cu inhibitori ai căii VEGFR și mTOR, în caz de progresie a bolii după un	Doza recomandată de tivozanib este de 1340 micrograme o dată pe zi, timp de 21 zile, cu o pauză de 7 zile, pentru a efectua un ciclu de tratament complet de 4 săptămâni. Această schemă de tratament va continua până la progresia bolii sau până la o toxicitate inacceptabilă. Apariția unor reacții adverse poate impune întreruperea temporară și/sau scăderea dozei de tivozanib. În studiul pivot, doza a fost redusă pentru evenimentele	Durata medie a tratamentului nu este specificată.

tratament anterior cu citokine pentru RCC în stadiu avansat.	de gradul 3 și a fost întreruptă pentru evenimentele de gradul 4. În cazul în care este necesară reducerea dozei, doza de tivozanib poate fi scăzută la 890 micrograme o dată pe zi, cu schemă normală de tratament de 21 zile cu doză zilnică, urmată de o perioadă de pauză de 7 zile.	

2. EVALUĂRI INTERNAȚIONALE

2.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)

Beneficiul terapeutic asociat tivozanibului pentru *pacienții adulți al căror diagnostic a fost de carcinom renal (CR) (renal cell carcinoma RCC) în stadiu avansat și pentru pacienții adulți netratați anterior cu inhibitori ai căii VEGFR și mTOR, în caz de progresie a bolii după un tratament anterior cu citokine pentru RCC în stadiu avansat* a fost apreciat de către Comisia pentru Transparență ca fiind **insuficient** pentru a justifica rambursarea prin sistemul de sănătate francez. Raportul tehnic aferent medicamentului Fotivda, datat 7 noiembrie 2018, menționează cele 2 concentrații ale medicamentului evaluat și a fost publicat la data de 6 februarie 2019 pe site-ul oficial al autorității de reglementare în domeniul evaluării tehnologiilor medicale din Franța.

Experții francezi au analizat, conform raportului publicat, rezultatele studiului clinic TIVO-1 sau AV-951-09-301, studiu de fază III, randomizat, care a avut drept obiectiv demonstrarea superiorității clinice și evaluarea siguranței terapiei cu tivozanib versus terapia cu sorafenib la pacienții cu stadiu avansat de carcinom renal, netratați sau care au primit un tratament sistemic anterior cu citokine.

Dificultatea stabilirii impactului terapiei cu sorafenib asupra parametrilor de morbi-mortalitate, în condițiile în care autorizația de introducere pe piață pentru sorafenib acordată de către Comisia Europeană nu a permis administrarea ca terapie de primă linie în cancerul renal stadiu avansat, profilul pacienților participanți la studiu (70% dintre pacienți netratați) și lipsa transpozabilității în practica clinică a rezultatelor obținute în acest studiu, au reprezentat principalele argumente pentru care decizia Comisiei pentru Transparență a fost nefavorabilă rambursării.

Pentru pacienții care asociază un prognostic bun sau intermediar, medicamentele de primă linie terapeutică destinate stadiului avansat de cancer renal, rambursate în Franța și considerate comparatori pentru Fotivda, sunt următoarele:

- sunitinib (SUTENT)
- asocierea bevacizumab (AVASTIN) + interferon
- pazopanib (VOTRIENT).

Monoterapia cu citokine rămâne în opinia experților franecezi, o posibilă opțiune de tratament de primă linie în gestionarea adenocarcinomului cu celule renale clare, stadiu metastatic.

Pentru pacienții cu prognostic scăzut, tratamentul recomandat este temsirolimus (TORISEL), un inhibitor mTOR.

Nivolumabul (OPDIVO) și cabozantinibul (CABOMETYX) reprezintă opțiuni terapeutice preferențiale pentru pacienții care au prezentat eșec la terapia cu inhibitori de tirozin kinază. Alternativele terapeutice care pot fi recomandate în a doua linie de tratament sunt: everolimus și axitinib.

Dintre medicamentele de linia a II-a utilizate pentru pacienții cu stadiu avansat de cancer renal care au prezentat eșec la terapia cu citokine, sorafenibul și axitinibul au fost considerate comparator pentru Fotivda de către experții francezi.

Referitor la sorafenib, precizăm că indicația aprobată de către Comisia Europeană, conform ultimei actualizări a RCP Nexavar din data de 12 octombrie 2020, este următoarea: ,,*Nexavar este indicat pentru tratamentul pacienţilor cu carcinom cu celule renale în stadiu avansat care nu au răspuns la terapia anterioară pe bază de interferon-alfa sau de interleukină-2 sau care nu se califică pentru aceste terapii*,,.

2.2. ETM bazată pe cost-eficacitate - NICE

Pe site-ul instituției din Regatul Unit care realizează evaluarea tehnologiilor medicale în Anglia, Irlanda de Nord şi Ţara Galilor, respectiv *National Institute for Health and Care Excellence* a fost publicat raportul de evaluare a medicamentului tivozanib recomandat pacienților adulți al căror diagnostic a fost de carcinom renal, stadiu avansat. Conform documentului publicat la data de 21 martie 2018, **rambursarea este restricționată**, medicamentul tivozanib **fiind recomandat pentru categoria de pacienți netratată anterior pentru stadiul avansat de cancer renal**.

La data evaluării, tratamentul rambursat prin sistemul de sănătate din Marea Britanie pentru carcinomul cu celule renale avansat netratat, era reprezentat de sunitinib sau pazopanib.

Pentru evaluarea tehnică au fost analizate rezultatele studiului TIVO-1 și COMPARZ (studiu în care terapiile evaluate au fost reprezentate de sunitinib și pazopanib).

Conform opiniei experților evaluatori nu există dovezi care să sugereze că tivozanib este mai eficient decât pazopanib și sunitinib în extinderea supraviețuirii globale și a supraviețuirii fără progresie a bolii. În cel mai bun caz, tivozanib poate avea un efect similar cu sunitinibul sau pazopanibul. De asemenea, dovezile nu arată clar că pacienții tolerează mai bine efectele adverse ale tivozanibului decât cele ale sunitinibului sau pazopanibului.

Costul terapiei cu tivozanib utilizat pentru carcinomul cu celule renale este probabil să fie mai mic decât costul tratamentului cu sunitinib sau pazopanib, dar este posibil ca tivozanib să fie mai puțin eficient. S-a estimat că terapia cu tivozanib ar aduce economii bugetare care ar fi suficient de mari pentru a compensa eficacitatea scăzută estimată.

În plus, pentru pacienții care nu tolerează tratamentele existente, tivozanib reprezintă o opțiune terapeutică. Prin urmare, Comitetul de evaluatori a decis că medicamentul tivozanib poate fi recomandat ca opțiune pentru tratarea carcinomului cu celule renale avansat la adulții care nu au primit niciun tratament anterior.

2.3. ETM bazată pe cost-eficacitate - SMC

Pe site-ul Consorțiului Scoțian pentru Medicamente a fost publicat la data de 9 iulie 2018 raportul de evaluare a medicamentului tivozanib cu indicația menționată la punctul 1.9. Cele 2 concentrații aprobate de către Comisia Europeană pentru Fotivda sunt menționate în documentul publicat pe site-ul SMC.

Beneficiile aferente terapiei cu tivozanib au fost stabilite în urma evaluării rezultatelor studiului clinic de fază III, controlat, randomizat, cu protocol TIVO1. Conform acestora, tivozanibul crește supraviețuirea fără progresie comparativ cu un inhibitor multi-kinazic la pacienții cu stadiu avansat de cancer renal.

Tivozanibul a fost poziționat de către solicitant în strategia terapeutică a cancerului renal stadiu avansat ca tratament de primă linie pentru pacienții adulți.

Dintre terapiile rambursate în Scoția indicate de primă intenție în cancerul renal avansat, fac parte pazopanibul și sunitinibul. Aceste medicamente au fost considerate de către experții scoțieni a fi comparatori pentru Fotivda.

Dovezile prezentate de către solicitant alături de analiza farmaco-economică au determinat acordarea **avizului favorabil rambursării** pentru medicamentul evaluat, ca terapie de linia I destinată pacienților cu stadiu avansat de cancer renal.

Pentru emiterea avizului favorabil rambursării au fost luate în considerare atât beneficiile sistemului de acces al pacienților la terapii (PAS), care a îmbunătățit cost-eficacitatea tratamentului cu tivozanib cât și opiniile pacienților și a medicilor implicați. Avizul pozitiv compensării medicamentului Fotivda a fost condiționat de disponibilitatea continuă a PAS pentru sistemul de sănătate din Scoția, sau de existența unui preț de listă echivalent sau mai mic pentru tivozanib.

Acest medicament este un inhibitor puternic și selectiv al receptorilor VEGF 1, 2 și 3 asociați semnalizării kinazei după legarea ligandului VEGF. Prin inhibarea semnalizării prin receptorii VEGF, tivozanib blochează angiogeneza și permeabilitatea vasculară în țesuturile tumorale.

2.4. *ETM bazată pe cost-eficacitate – IQWIG*

Instituţia care realizează evaluarea tehnologiilor medicale în Germania, respectiv Institut fur Qualitat und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, a publicat pe site-ul oficial raportul medicamentului tivozanib cu indicația menționată la punctul 1.9. Experții germani au identificat 3 categorii de pacienți pentru care terapia cu tivozanib este recomandată. Acestea au fost:

1. pacienți cu prognostic favorabil sau intermediar (scor MSKCC 0-2) pentru care tivozanib reprezintă tratament de primă linie;
2. pacienți cu prognostic nefavorabil (scor MSKCC ≥ 3) pentru care tivozanib reprezintă tratament de primă linie;
3. pacienți care nu au primit terapie cu inhibitori ai căilor VEGFR și mTOR, însă au primit anterior terapie cu citokine.

Medicamentele comparator pentru Fotivda, corespunzătoare celor 3 situații au fost:

1. Bevacizumab + interferon alfa-2a *sau* monoterapie pazopanib sau sunitinib;
2. Temsirolimus;
3. Axitinib sau sorafenib.

În urma evaluării dovezilor prezentate de către aplicant, experții germani au apreciat că terapia cu Fotivda nu aduce niciun beneficiu suplimentar, comparativ cu terapiile menționate.

În raportul publicat se menționează că **existența unui beneficiu suplimentar** va fi stabilit de către Comitetul Federal German.

2.5. *ETM bazată pe cost-eficacitate - G-BA*

Comitetul Federal Comun din Germania a publicat raportul de evaluare a medicamentului tivozanib cu indicația de la punctul 1.9. Raportul datat 19 aprilie 2018 prezintă aceleași concluzii privind beneficiul terapeutic adițional aferent medicamentului Fotivda, ca cele prezentate în raportul IQWIG.

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Conform declarației solicitantului, medicamentul cu DCI Tivozanibum indicat ca *tratament* ***„de primă linie la pacienții adulți cu carcinom renal (CR) (renal cell carcinoma RCC) în stadiu avansat și la pacienții adulți netratați anterior cu inhibitori ai căii VEGFR și mTOR, în caz de progresie a bolii după un tratament anterior cu citokine pentru RCC în stadiu avansat„*** este compensat în **9** state membre ale UE şi Marea Britanie. Acestea sunt reprezentate de: Austria, Danemarca, Finlanda, Irlanda, Olanda, Germania, Regatul Unit al Marii Britanii, Spania și Suedia.

Detalii privind rambursarea medicamentului Fotivda sunt prezentate în tablelul următor:

Nr. Crt.	Țara	Compensare (da/nu)	Nivel de compensare	Condiții de prescriere inclusiv restricții (da/nu)
1.	Austria	Da	100%	Condiții speciale / 100% numai în spitale, achiziție la cererea medicului
2.	Danemarca	Da	100%	Nu
3.	Finlanda	Da	40%- procentul standard de rambursare în Finlanda, pentru medicamentele cu alternativă terapeutică	Nu
4.	Germania	Da	100%	Tratamentul de primă linie a carcinomului renal avansat cu prognostic favorabil/intermediar (scor MSKCC 0-2) și pacienților cu prognostic nefavorabil (scor MSKCC ≥ 3). În caz de progresie a bolii după un tratament anterior cu citokine pentru RCC în stadiu avansat și la pacienții adulți netratați anterior cu inhibitori ai căii VEGFR și mTOR,
5.	Irlanda	Da	100%	Nu
6.	Olanda	Da	100%	Nu
7.	Regatul Unit al Marii Britanii	Da	100%	tratamentul de primă linie a carcinomului renal avansat.
8.	Spania	Da	100%	tratamentul de primă linie la pacienții adulți cu carcinom renal în stadiu avansat și la pacienții adulți netratați anterior cu inhibitori ai căii VEGFR și mTOR,

				în caz de progresie a bolii după un tratament anterior cu citokine pentru RCC în stadiu avansat.
9.	Suedia	Da	100%	tratamentul de primă linie la pacienții adulți cu carcinom renal în stadiu avansat și la pacienții adulți netrataţi anterior cu inhibitori ai căii VEGFR și mTOR, în caz de progresie a bolii după un tratament anterior cu citokine pentru RCC în stadiu avansat.

3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru care solicitantul prezintă unul dintre următoarele documente: (i) autorizaţia de studii clinice şi raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicaţia depusă

Conform informațiilor depuse de către aplicant, în Romania s-au derulat:

- un studiu clinic cu protocolul ID AV-951-09-301, studiu de fază 3, randomizat, controlat, multicentric, deschis, care a comparat Tivozanib (AV-951) cu Sorafenib la pacienți cu cancer renal metastazat (TIVO-1) ;
- un studiu clinic cu protocolul ID AV-951-09-902 fază 2, deschis, multicentric, un singur braț (TIVO-1 - extensie studiu).

Primul studiu a fost realizat în 86 de centre localizate în America de Nord, Europa Centrală, de Est si Vest și a inclus un număr de 517 pacienți, randomizați astfel: 260 în brațul cu Tivozanib și 257 în brațul cu comparatorul activ.

Romania a participat cu 5 centre în acest studiu și a înrolat 38 de pacienți (7,4% din totalul pacienților incluși în studiu) - 23 în brațul cu Tivozanib (8,3% din totalul pacienților incluși în brațul cu Tivozanib) și 15 în brațul cu comparatorul activ (5,8% din totalul pacienților incluși în brațul cu comparatorul activ).

Acești pacienți, selectați conform criteriile de includere, și anume

1. Vârsta peste ≥ 18 ani
2. Diagnostic de cancer renal mestastazat, confirmat histologic cu componentă celulară clară
3. Nefrectomie prealabilă (completă sau parțială) pentru excizia tumorii primare
4. Boală măsurabilă conform criteriilor RECIST Versiunea 1.0
5. Subiecți naivi la tratament sau subiecți care nu au primit mai mult de un tratament sistemic anterior (imunoterapie, inclusiv terapie pe bază de interferon-alfa sau interleukină-2, chimioterapie, terapie hormonală sau un agent de investigație) pentru RCC metastatic
6. Starea de performanță ECOG de 0 sau 1 și speranța de viață ≥ 3 luni,

au avut caracteristicile de la includerea în studiu similare cu restul pacienților, așa cum sunt ele detaliate în raportul final de studiu

- Predominanța sexului masculin: 71% din totalul pacienților erau de sex masculin; 26 din cei 38 pacienți români erau de sex masculin (68,4%)
- Vârsta medie a fost de 59 ani (23–83); pentru lotul din România, vârsta medie a fost de 58,7 ani (35-80)
- Mai mulți pacienți au avut un ECOG 0 în brațul comparatorului activ (54% total pacienți, respectiv 80% în România) în comparație cu brațul tivozanib (45% total pacienți, respectiv 70% în România)

• Doza de start pentru Tivozanib a fost de 1,5 mg/zi, timp de 3 săptămâni, urmată de 1 săptamână de pauză, acesta reprezentând 1 ciclu de tratament.

• Datele de eficacitate au urmărit

- Supraviețuire fără progresia bolii (PFS):

o Pentru pacienții naivi la tratament, 181 randomizați pe fiecare braț de studiu, PFS (media) a fost de 12,7 luni pentru pacienții tratați cu tivozanib, respectiv 9,1 luni pentru comparatorul activ

o În populația intention-to-treat, PFS (media) a fost de 11,9 luni pentru pacienții randomizați la tivozanib (260 pacienți), respectiv 9,1 luni pentru comparatorul activ (257 pacienți)

o Analiza PFS pe sub-grup pre-definite, arată că pacienții din România, caucazieni, predominant bărbați, cu ECOG 0, cu vârsta sub 65 ani au obținut răspunsuri mai bune cu tivozanib

Subgroup	Tivozanib Event/N	Sorafenib Event/N	HR
<65 years	119/195	131/193	0.818
≥65 years	34/65	37/64	0.686
Female	40/75	42/68	0.805
Male	113/185	126/189	0.782
White	146/249	161/249	0.791
Non-white	7/11	7/8	0.384
ECOG status 0	57/116	92/139	0.617
ECOG status 1	96/144	76/118	0.92
<1 year since diagnosis	71/109	71/105	0.911
≥1 year since diagnosis	73/137	84/137	0.698
No prior systemic therapy for met disease	104/181	118/181	0.756

- Supraviețuirea generală (OS)

o OS a fost de 28,2 luni pentru tivozanib, respectiv 30,8 luni pentru comparatorul activ, diferența nefiind semnificativă statistic, și se datorează designul încrucișat al studiului, deoarece a existat o folosire diferențială a următoarei linii de terapie pentru cancer, și anume pacienții a căror boală a progresat în timpul tratamentului cu tivozanib au primit terapiile standard aprobate local, însă 61.6% din acești pacienți cu tivozanib nu au mai primit linia

următoare de tratament. Acest lucru contrastează cu 75.7% dintre pacienții din brațul comparatorului activ care au primit următoarea linie de tratament (92.5% fiind randomizați pe tivozanib)

- Rata de răspuns obiectiv (ORR)

o Rezultatele arată ca tivozanib a fost asociat cu ORR semnificativ mai mare (33,1%) comparativ cu comparatorul activ (23.3%)

• Datele de siguranță putem spune că sunt superpozabile pentru pacienții din România cu restul pacienților incluși în studiu, ținând cont că cel mai comun eveniment advers asociat cu tivozanib pentru toți pacienții incluși în studiu a fost hiperteniunea – 45% din pacienți, și că cea mai frecventă reacție adversă raportată de 10 (43,5%) din cei 23 pacienți din brațul de tivozanib a fost (tot) hipertensiunea.

- Pentru niciunul dintre pacienții din România nu a fost necesară reducerea dozei de Tivozanib, indiferent de tipul reacțiilor adverse apărute. De asemenea pacienții din România care au fost randomizați în brațul cu tivozanib, nu au întrerupt sau discontinuat tratamentul din cauza evenimentelor adverse.

• Restul pacienților din TIVO-1, randomizați la tivozanib, au continuat terapia, fără modificarea dozei.

4. COSTUL TERAPIEI

Pentru analiza costurilor, solicitantul a ales drept **comparator medicamentul Votrient** (Glaxo Group Limited – Marea Britanie), **DCI : Pazopanibum**, având concentrațiile de 200 mg și 400 mg, cu formă farmaceutică: comprimat filmat.

Medicamentul cu DCI Pazopanibum este listat în H.G. nr. 720/2008 actualizat, cu ultima completare din data de 09.12.2020, fiind încadrat în P3: Programul naţional de oncologie din cadrul Secțiunii C2 ,,*DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii incluşi în programele naţionale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu şi spitalicesc,,* aferentă Sublistei C ,,*DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în regim de compensare 100%,,,* având notarea specifică medicamentelor a căror prescriere se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătăţii.

Protocolul aferent DCI Pazopanibum, menționat în O.M.S. nr. 1301/500/2008 actualizat, cu ultima actualizare din data de 18.01.2021, este următorul:

,,**B. *Indicaţia*** - *Carcinomul renal*

I. Criterii de iniţiere a tratamentului - *Pazopanib este indicat la adulţi ca primă linie de tratament în carcinomul renal în stadiu avansat/metastatic şi la pacienţii la care s-a administrat anterior terapie cu cytokine pentru boala în aceste stadii. Această indicaţie se codifică la prescriere prin codul 137 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).*

III. Criterii de includere:

a. diagnostic histopatologic de carcinom cu celule renale clare

b. stadiu avansat al bolii dovedit imagistic

c. pacienţi care nu au primit tratament sistemic anterior pentru stadiul avansat/metastatic, cu excepţia celor care au primit tratament anterior cu citokine

d. vârstă > 18 ani

e. probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiţii de siguranţă

f. valori normale ale TA.

IV. Criterii de excludere:

a. metastaze cerebrale necontrolate neurologic (simptomatice)

b. infarct miocardic acut, angină instabilă, AVC, AIT, TEP, TVP, by-pass coronarian, montare stent coronarian, în ultimele 6 luni

c. insuficienţă cardiacă clasa III sau IV NYHA

d. hemoragie gastro-intestinală semnificativă, hemoragie cerebrală, hemoptizie în ultimele 6 luni

e. ulcer peptic activ, boală inflamatorie intestinală, colită ulcerativă sau alte afecţiuni cu risc crescut de perforaţie, fistulă abdominală, perforaţie gastro-intestinală sau abces intra-abdominal, în urmă cu o lună

f. diateze hemoragice, coagulopatii

g. plăgi dehiscente

h. fracturi, ulcere, leziuni nevindecate

i. tratamente anterioare cu agenţi anti-VEGF (bevacizumab, sunitinib, sorafenib)

j. sarcină, alăptare

k. hipertensiune necontrolată medicamentos.

Atenţionări:

1. Pazopanib trebuie administrat cu prudenţă pacienţilor:

• care au risc crescut pentru evenimente trombotice sau care au avut antecedente de evenimente trombotice,

• cu risc de hemoragie semnificativ crescut,

• cu risc de perforaţii sau fistule gastro-intestinale,

• cu interval QT prelungit preexistent,

• care utilizează antiaritmice sau alte medicamente care pot prelungi intervalul QT,

• cu boală cardiacă relevantă, preexistentă.

2. Tratamentul cu pazopanib trebuie întrerupt cu cel puţin 7 zile înaintea unei intervenţii chirurgicale planificate. Decizia de reluare a tratamentului cu pazopanib după intervenţia chirurgicală se va baza pe evaluarea clinică a vindecării corespunzătoare a leziunilor.

3. Pacienţii cu hipotiroidism trebuie trataţi conform practicilor medicale standard, înainte de instituirea tratamentului cu pazopanib.

4. Sucul de grapefruit trebuie evitat în timpul tratamentului cu pazopanib.

Pacienţii pediatrici: Siguranţa şi eficacitatea pazopanibului la copii şi adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 2 şi 18 ani nu au fost încă stabilite.

Contraindicaţii: *Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare din excipienţi*

V. Doza recomandată şi mod de administrare: *Doza recomandată pentru adulţi este de 800 mg zilnic.*

Pacienţii vârstnici: Există date limitate privind utilizarea pazopanib la pacienţi cu vârsta de peste 65 de ani.

Insuficienţă renală: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu clearance al creatininei peste 30 ml/min. Pentru pacienţii cu clearance al creatininei sub 30 ml/min, nu există experienţă privind utilizarea pazopanib.

Insuficienţă hepatică: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară. La pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (definită ca o creştere a bilirubinei > 1,5 până la 3 x limita superioară a valorilor normale, independent de valorile ALT) se recomandă o doză redusă de pazopanib, de 200 mg o dată pe zi. La pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (definită ca valoarea bilirubinei totale > 3 x LSN indiferent de valoarea ALT) nu se recomandă administrarea de pazopanib.

Ajustări ale dozei: se fac progresiv, cu reduceri de câte 200 mg în funcţie de tolerabilitatea individuală, pentru a controla reacţiile adverse.

VI. Criterii de reducere a dozei/întrerupere temporară/definitivă a tratamentului:

a. TA crescută (întrerupere şi reluare tratament cu o doză scăzută de pazopanib);

b. criză hipertensivă sau persistenţa HTA în pofida tratamentului antihipertensiv şi scăderii dozei de pazopanib, impune întreruperea definitivă a tratamentului;

c. apariţia sindromului encefalopatiei posterioare reversibile/sindromul leucoencefalopatiei posterioare reversibile - impune întreruperea definitivă a tratamentului;

d. apariţia bolii pulmonare interstiţiale sau a pneumonitei impune întreruperea administrării pazopanibului;

e. apariţia ICC simptomatice - impun întreruperea definitivă a terapiei;

f. scăderea fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng: se recomandă reducerea dozei sau întreruperea definitivă a tratamentului;

g. prelungirea intervalului QTc: se recomandă reducerea dozei sau întreruperea definitivă a tratamentului;

h. apariţia IMA, AVC sau AIT impun oprirea terapiei;

i. apariţia perforaţiilor sau fistulelor gastro-intestinale impun întreruperea definitivă a tratamentului;

j. apariţia evenimentelor trombotice venoase: se recomandă oprirea terapiei;

k. apariţia evenimentelor hemoragice impun întreruperea definitivă a tratamentului;

l. microangiopatia trombotică - impune întreruperea definitivă a tratamentului;

m. apariţia sindromului nefrotic impune oprirea terapiei;

n. creşterea bilirubinei peste creştere a bilirubinei > 1,5 până la 3 x limita superioară a valorilor normale, independent de valorile ALT: se recomandă reducerea dozei de pazopanib

o. creşterea bilirubinei totale > 3 x limita superioară a valorilor normale, indiferent de valoarea ALT: se recomandă oprirea tratamentului;

p. În cazul hepatotoxicităţii induse de medicament, reducerea dozei de pazopanib se va face conform regulilor de mai jos:

i. ***Creşterea valorilor serice ale transaminazelor între 3 şi 8 x LSN****: se continuă tratamentul cu pazopanib cu condiţia monitorizării săptămânale a funcţiei hepatice, până când transaminazele revin la valori de gradul I sau la valorile iniţiale*

ii. ***Creşterea valorilor serice ale transaminazelor > 8 x LSN:*** *se întrerupe tratamentul cu pazopanib până când transaminazele revin la valori de gradul I sau la valorile iniţiale. Dacă se consideră că beneficiul potenţial al reiniţierii tratamentului cu pazopanib depăşeşte riscul de hepatotoxicitate, atunci se va relua administrarea pazopanib în doză mai mică (400 mg zilnic) cu evaluarea săptămânală a testelor hepatice plasmatice, timp de 8 săptămâni. După reluarea administrării pazopanib, dacă reapar creşteri ale valorilor plasmatice ale transaminazelor > 3 x LSN, tratamentul cu pazopanib trebuie întrerupt definitiv.*

iii. ***Creşterea valorilor serice ale transaminazelor > 3 x LSN concomitent cu creşterea bilirubinemiei > 2 x LSN:*** *Se întrerupe definitiv tratamentul cu pazopanib. Pacienţii trebuie monitorizaţi până când revin la valori de gradul I sau la valorile iniţiale. Pazopanib este un inhibitor al UGT1A1. La pacienţi cu sindrom Gilbert poate să apară hiperbilirubinemie indirectă (neconjugată)*

uşoară. În cazul pacienţilor care prezintă doar o hiperbilirubinemie indirectă uşoară, sindrom Gilbert diagnosticat sau suspectat, şi creştere a ALT > 3 x LSN, trebuie urmate recomandările prezentate în cazul creşterilor izolate ale ALT.

VII. Durata tratamentului: *Tratamentul continuă până la progresia bolii, toxicitate semnificativă, retragerea consimţământului sau medicul decide că nu mai există beneficiu clinic.*

VIII. Monitorizarea tratamentului

Pacienţii vor fi monitorizaţi:

1) imagistic, prin examen CT/RMN;

2) periodic, pentru determinarea toxicităţii hepatice (AST, ALT, bilirubină); testele serice hepatice trebuie monitorizate periodic, precum şi în situaţiile în care există indicaţii clinice;

3) periodic, pentru evaluarea modificărilor TA şi electrocardiografice (interval QTc);

4) periodic, pentru depistarea simptomelor pulmonare care indică boală pulmonară interstiţială sau pneumonită;

5) periodic, pentru identificarea semnelor clinice sau simptomelor de insuficienţă cardiacă congestivă;

6) periodic, pentru depistarea modificărilor FEvs;

7) periodic, pentru identificarea modificărilor concentraţiilor plasmatice ale electroliţilor (de exemplu calciu, magneziu, potasiu);

8) periodic, în vederea identificării semnelor şi simptomelor de disfuncţie tiroidiană;

9) periodic, pentru a depista agravarea proteinuriei.

IX. Prescriptori: *medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog, sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi,,.*

Conform prevederilor O.M.S. nr. 861/2014 actualizat, definiția comparatorului este: *,,un medicament aferent unei DCI care se află în Lista cuprinzând denumirile commune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, care are aceeaşi indicaţie aprobată şi se adresează aceluiaşi segment populaţional sau aceluiaşi subgrup populaţional cu medicamentul evaluat, după caz,,.*

Având în vedere aspectele antemenționate, considerăm că medicamentul cu DCI Pazopanibum respectă prevederile legislative privind comparatorul.

Costul terapiei cu Votrient

Conform OMS nr. 1165/2020 actualizat,

- medicamentul Votrient 200mg comprimate filmate, este condiționat în cutie cu flacon din PEID x 90 compr. film., având un preț cu amânuntul maximal cu TVA de 9229,56 lei.
- medicamentul Votrient 400mg comprimate filmate, este condiționat în cutie cu flacon din PEID x 60 compr. film având un preț cu amânuntul maximal cu TVA de 11951,50 lei.

Doza recomandată pentru adulţi, conform RCP Votrient este de 800 mg zilnic.

Costul anual al terapiei cu Votrient 200mg comprimate filmate este 149.723,97 lei (365 x 4 x 8307,17/90).

Costul anual al terapiei cu Votrient 400mg comprimate filmate este 145.409,91 lei (365 x 2 x 11,234.47/60).

Costul terapiei cu Fotivda

Costul anual cu Fotivda 1340 micrograme capsule este 127.381,35 lei (365x21x465.32/28).

Precizăm că solicitantul a prezentat costul anual al terapiei cu Fotivda 890 micrograme capsule, cu regim de administrare de 1cps/zi, posologie recomandată în cazul situațiilor în care este necesară reducerea dozelor.

Impactul bugetar Fotivda 1340 micrograme capsule versus Votrient 400mg comprimate filmate

Comparând costurile terapiei cu Fotivda 1340 micrograme capsule și Votrient 400mg comprimate filmate se constată că tratamentul cu tivozanib generează un impact bugetar negativ (-12.39%) față de tratamentul cu pazopanib.

Impactul bugetar Fotivda 1340 micrograme capsule versus Votrient 200mg comprimate filmate

Comparând costurile terapiei cu Fotivda 1340 micrograme capsule și Votrient 200mg comprimate filmate se constată că tratamentul cu tivozanib generează un impact bugetar negativ (-14.92%) față de tratamentul cu pazopanib.

5. PUNCTAJ

CRITERII DE EVALUARE	PUNCTAJ
1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru care solicitantul prezintă unul dintre următoarele documente: *(i) autorizaţia de studii clinice şi raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicaţia depusă*	**45**

2. Statutul de compensare a DCI Tivozanibum în statele membre ale UE: 9 state membre ale UE și Marea Britanie rambursează acest medicament	**20**
3. Costul terapiei	
Impact bugetar negativ față de terapia cu DCI Pazopanibum	**30**
TOTAL	**95 de puncte**

6. CONCLUZII

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI Tivozanibum** in indicația,, *tratamentul de primă linie la pacienții adulți cu carcinom renal (CR) (renal cell carcinoma RCC) în stadiu avansat și la pacienții adulți netratați anterior cu inhibitori ai căii VEGFR și mTOR, în caz de progresie a bolii după un tratament anterior cu citokine pentru RCC în stadiu avansat* » întrunește punctajul de includere **necondiționată** în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate*.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru DCI Tivozanibum cu indicația „*tratamentul de primă linie la pacienții adulți cu carcinom renal (CR) (renal cell carcinoma RCC) în stadiu avansat și la pacienții adulți netratați anterior cu inhibitori ai căii VEGFR și mTOR, în caz de progresie a bolii după un tratament anterior cu citokine pentru RCC în stadiu avansat*”.

Raport finalizat la data de: 08.07.2021

Director DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU