



## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

### DCI: CABOZANTINIBUM

**INDICAȚIE:** *este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu tumori neuroendocrine extrapancreatice (epTNE) și pancreatice (pTNE) bine diferențiate, inoperabile sau metastazate, care au progresat în urma a cel puțin unei terapii sistemice anterioare, alta decât analogii de somatostatină*

Data depunerii dosarului

29.01.2026

Numărul dosarului

6315

**PUNCTAJ: 40**

## 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 primei APP: 9 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>	comprimat filmat
<b>Concentrație</b>	20 mg; 40 mg; 60 mg
<b>Calea de administrare</b>	orală
<b>Mărimea ambalajului</b>	CABOMETRYX 20 mg, 40 mg, 60 mg comprimate filmate: x 30 comprimate filmate

1.8. Preț conform O.M.S nr. 5994/2024 actualizat, Publicat în M.Of. Nr. 303/16.04.2026:

<b>Medicament</b>	CABOMETRYX 20 mg comprimate filmate	CABOMETRYX 40 mg comprimate filmate	CABOMETRYX 60 mg comprimate filmate
<b>Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)</b>	20.452,61 lei	20.452,61 lei	20.452,61 lei
<b>Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)</b>	681,75 lei	681,75 lei	681,75 lei

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP:

### Tumori neuroendocrine (TNE)

CABOMETRYX este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu tumori neuroendocrine extrapancreatice (epTNE) și pancreatice (pTNE) bine diferențiate, inoperabile sau metastazate, care au progresat în urma a cel puțin unei terapii sistemice anterioare, alta decât analogii de somatostatină.

### *Doze și mod de administrare*

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

### *Doza*

Pentru TNE, doza recomandată de CABOMETYX 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. 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.

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.

#### *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.

#### *Grupe speciale de pacienți*

##### *Vârstnici*

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

##### *Insuficiență renală și hepatică*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică.

##### *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. 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.

#### **PRECIZĂRI SETS**

Reprezentantul în România al deținătorului autorizației de punere pe piață, compania Ipsen Pharma România SRL, a solicitat evaluarea documentației depuse 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 pentru tratamentul pacienților adulți cu tumori neuroendocrine extrapancreatice (epTNE) și pancreatice (pTNE) bine diferențiate, inoperabile sau metastazate, care au progresat în urma a cel puțin unei terapii sistemice anterioare, alta decât analogii de somatostatină”*, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului nr. 7 din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare: *„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”*.

## **2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE**

#### **HAS - Haute Autorité de Santé**

La data prezentei evaluări nu a fost publicat un raport de evaluare pe website-ul HAS, pentru indicația de la punctul 1.9.

#### **NICE - National Institute for Health and Care Excellence**

La data prezentei evaluări nu a fost publicat un raport de evaluare pe website-ul NICE, pentru indicația de la punctul 1.9.

#### **SMC - Scottish Medical Consortium**

La data prezentei evaluări nu a fost un publicat un raport de evaluare pe website-ul SMC, pentru indicația de la punctul 1.9.

#### **IQWIG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen**

La data prezentei evaluări nu a fost un publicat un raport de evaluare pe website-ul IQWIG, pentru indicația de la punctul 1.9.

#### **G-BA - der Gemeinsame Bundesausschuss**

La data prezentei evaluări nu a fost un publicat un raport de evaluare pe website-ul G-BA, pentru indicația de la punctul 1.9.

### **3. STATUTUL COMPENSĂRII ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE ȘI MAREA BRITANIE**

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață a declarat pe proprie răspundere că medicamentul Cabometyx este rambursat pentru indicația de la punctul 1.9 în 8 state: Austria, Cehia, Germania, Grecia, Luxemburg, Suedia, Ungaria, Olanda.

În cadrul documentației, compania a depus o declarație privind statutul de rambursare în Germania al medicamentului Cabometyx pentru indicația de la punctul 1.9, menționând că acesta este rambursat fără restricții suplimentare față de cele prevăzute în RCP. De asemenea, compania precizează că IQWiG și G-BA nu au realizat o evaluare a medicamentului Cabometyx pentru această indicație, deoarece autoritățile competente nu au considerat necesară evaluarea beneficiului terapeutic în aceste utilizări.

Pe website-urile GBA și IQWIG nu sunt disponibile informații privind evaluarea medicamentului Cabometyx pentru indicația de la punctul 1.9.

### **4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI**

Tumorile neuroendocrine (TNE) reprezintă un grup heterogen de afecțiuni maligne caracterizate histologic prin trăsături arhitecturale, citologice și imunohistochimice similare celulelor neuroendocrine non-maligne. Din punct de vedere clinic și patologic, tumorile neuroendocrine sunt clasificate în funcție de locul de origine, stadiu, grad și alte caracteristici histologice.

Pe baza unui studiu retrospectiv, populațional, care a utilizat date reprezentative la nivel național din programul Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER), cele mai ridicate rate de incidență au fost de 1,49 la 100.000 pentru localizările la nivelul plămânului, 3,56 la 100.000 în localizările gastroenteropancreatice și 0,84 la 100.000 pentru tumorile neuroendocrine cu sediu primar necunoscut.

Tumorile neuroendocrine bine diferențiate sunt clasificate în grad scăzut, intermediar și înalt, pe baza ratei mitotice și a indicelui Ki-67, nivelurile mai ridicate fiind asociate cu o evoluție clinică mai agresivă și un prognostic mai nefavorabil.

Deși TNE apar cel mai frecvent la nivelul tractului gastro-intestinal (48%), la nivelul plămânului (25%) și a pancreasului (9%), acestea pot fi întâlnite și la nivelul sânelui, prostatei, timusului și pielii.

TNE localizate la nivel pancreatic (pTNE) sunt distincte din punct de vedere genomic și prognostic față de TNE extra-pancreatice (epTNE), motiv pentru care abordarea terapeutică este diferențiată între aceste două categorii.

Incidența și prevalența epTNE sunt în creștere, reprezentând astfel o problemă importantă de sănătate publică. Prognosticul epTNE metastatic este nefavorabil, cu o supraviețuire globală mediană variind de la 5 luni (pentru localizarea pulmonară) până la 40 de luni (pentru localizarea la nivelul intestinului subțire).

Tumorile neuroendocrine pancreatice se consideră că își au originea în celulele insulare ale pancreasului și sunt relativ rare, reprezentând aproximativ 10% din totalul tumorilor neuroendocrine. Comparativ cu alte TNE, pTNE sunt mai rar funcționale, însă pot secreta o gamă mai largă de hormoni, inclusiv glucagon, insulină și gastrină. Din punct de vedere clinic, pTNE sunt clasificate în principal în funcție de stadiu, peste o treime dintre pacienți prezentând boală metastatică, iar aproximativ 20% boală local avansată.

Similar altor neoplazii maligne, tumorile neuroendocrine pot genera riscuri determinate de localizarea tumorii primare sau metastatice: hemoptizie, pneumonii recurente cauzate de obstrucția bronșică și sindroame de compresie (de exemplu, disfagie) în cazul TNE pulmonare; dureri abdominale, obstrucție intestinală și hemoragii gastrointestinale în cazul TNE gastrointestinale. În plus, TNE pot fi nefuncționale sau funcționale, cu secreție de amine bioactive și hormoni peptidici precum serotonina, glucagonul, insulina și gastrina, ceea ce poate duce la sindrom carcinoid și alte sindroame asociate excesului hormonal.

Clasic, simptomele determinate de hipersecreția de serotonină includ flushing (eritem tranzitor), hipotensiune, bronhospasm și diaree. Simptomele asociate TNE pot persista perioade îndelungate (mediană de 9,2 ani) înainte de stabilirea unui diagnostic corect, ceea ce determină o povară simptomatică semnificativă pentru pacienți. În plus, pacienții cu TNE în stadiu metastatic prezintă provocări terapeutice deosebite, din cauza lipsei unui tratament curativ în stadiile avansate și a complicațiilor precum ischemia sau perforația intestinală și cardiopatia carcinoidă.

Boala cardiacă carcinoidă apare la aproximativ 50% dintre pacienții cu sindrom carcinoid și, de regulă, indică un prognostic mai nefavorabil, din cauza insuficienței cardiace drepte determinate de disfuncția severă a valvelor tricuspide și pulmonară.

TNE și, în special, pTNE sunt asociate cu un risc crescut de boală tromboembolică venoasă, probabil din cauza expresiei ridicate a factorilor pro-angiogenici și a disfuncției endoteliale.

Ca urmare a acestei poveri simptomatice, atât studiile globale, cât și cele din SUA privind calitatea vieții legate de sănătate au evidențiat o deteriorare semnificativă în comparație cu populația generală, inclusiv în ceea ce privește starea fizică și emoțională

Managementul tumorilor neuroendocrine depinde de localizarea tumorii primare, de grad, de prezența simptomelor, de statusul receptorilor de somatostatină (SSTR), de stadiu și încărcătura bolii. Terapiile locale, precum chirurgia și terapiile direcționate hepatic, pot fi utilizate atât pentru controlul simptomelor, cât și cu intenție curativă.

Pentru boala local avansată și metastatică, mai mulți agenți au fost aprobați în UE și SUA pe baza beneficiului în ceea ce privește supraviețuirea fără progresie (PFS) observat în studii randomizate controlate cu placebo. În tratamentul inițial al epTNE și pTNE bine diferențiate, analogii de somatostatină (SSA) lanreotid și octreotid sunt considerați terapie de primă linie, deoarece au demonstrat îmbunătățirea PFS comparativ cu placebo.

În etapele următoare, paradigmele terapeutice pentru epTNE avansate și pTNE avansate progresive sunt distincte.

Pentru pTNE, opțiunile de tratament aprobate includ everolimus, sunitinib și, pentru pacienții cu boală SSTR pozitivă (SSTR+), lutetium-177 (Lu-177) dotatate.

Pentru epTNE, opțiunile de tratament aprobate includ everolimus (deși eficacitatea acestuia nu a fost demonstrată în majoritatea TNE funcționale) și Lu-177 dotatate pentru boala SSTR+.

În plus, chimioterapia citotoxică, incluzând dar fără a se limita la regimuri pe bază de temozolomidă sau platină, este considerată o opțiune terapeutică adecvată pentru pacienții cu masă tumorală mare, cu boală agresivă sau simptomatică, deși nu este aprobată specific în UE sau SUA.

Literatura publicată este limitată în ceea ce privește demonstrarea superiorității unui agent țintit față de altul în tratamentul epTNE și pTNE avansate. Mai multe studii retrospective susțin eficacitatea everolimus comparativ cu sunitinib în pTNE.

În plus, pacienții tratați cu Lu-177 dotatate au prezentat o supraviețuire fără progresie îmbunătățită comparativ cu sunitinib într-un studiu randomizat de fază 2. Prin urmare, everolimus și Lu-177 dotatate par să fie utilizate mai frecvent în linii terapeutice mai precoce decât sunitinib în tratamentul pNET avansate.

Opțiunile de tratament pentru tumorile neuroendocrine recidivante și progresive rămân limitate, ceea ce indică o nevoie medicală neacoperită, având în vedere că majoritatea pacienților dezvoltă rezistență la terapiile țintite aprobate în prezent. Rezultatele clinice în această populație de pacienți rămân nefavorabile, cu mortalitate și morbiditate semnificative cauzate de simptomele asociate TNE.

Cabozantinib este o moleculă mică, care inhibă receptorii multipli ai tirozin-kinazei (RTK) implicați în creșterea tumorală și angiogeneză, remodelarea osoasă patologică, rezistența la medicament și progresia metastatică a cancerului. Cabozantinib a fost evaluat din punct de vedere al activității sale inhibitorii față de o multitudine de kinaze



și a fost identificat ca inhibitor al receptorilor MET (proteina receptoare a factorului de creștere al hepatocitelor) și al FCEV (factorul de creștere al endoteliului vascular). În plus, cabozantinib inhibă și alte tirozin-kinaze, inclusiv receptorul GAS6 (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, receptorul factorului celulelor stem (KIT), TRKP, tirozin-kinaza-3 similară Fms (FLT3) și TIE-2.

Prin Decizia de punere în aplicare a Comisiei nr. C(2025)5262 final/23.07.2025 de modificare a autorizației de comercializare a „CABOMETRYX - cabozantinib”, medicament de uz uman, acordată prin Decizia C(2016)5865 final/09.09.2016, acesta a fost autorizat pentru indicația:

*CABOMETRYX este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu tumori neuroendocrine extrapancreatice (epTNE) și pancreatice (pTNE) bine diferențiate, inoperabile sau metastazate, care au progresat în urma a cel puțin unei terapii sistemice anterioare, alta decât analogii de somatostatină,*

pe baza rezultatelor finale ale studiului CABINET (A021602). Acesta este un studiu multicentric, cu două brațe, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, de fază 3, care investighează cabozantinib versus placebo la pacienți cu tumori neuroendocrine avansate.

#### *Eficacitate și siguranță clinică*

*Studiu controlat cu placebo la pacienți adulți cu epTNE și pTNE avansate local sau metastazate care au progresat după terapia anterioară (CABINET)*

Siguranța și eficacitatea CABOMETRYX au fost evaluate în CABINET, un studiu de fază 3, multicentric, randomizat (2:1), dublu-orb, controlat cu placebo, efectuat la pacienți adulți cu pTNE (cabozantinib: N = 64; placebo: N = 31) și epTNE (cabozantinib: N = 134; placebo: N = 69) bine diferențiate, avansate local sau metastazate, care au progresat după tratamentul aprobat anterior.

Pacienții cu epTNE și pTNE au fost repartizați în două cohorte separate, care au fost randomizate și analizate independent. Pacienții au continuat tratamentul în regim orb până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau retragerea consimțământului. Pacienților eligibili randomizați pentru a li se administra placebo li s-a permis să treacă la tratamentul cu cabozantinib în regim deschis la confirmarea progresiei bolii prin evaluare centrală în timp real. Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) în populația ITT, evaluată de un comitet independent de evaluare în regim orb (BIRC) utilizând Criteriile de Evaluare a Răspunsului în Tumorile Solide (RECIST) 1.1 cu factori de stratificare la randomizare după cum urmează:

- epNET: utilizare concomitentă de analogi de somatostatină (SSA) și localizarea tumorii primare (gastrointestinală/ necunoscută vs. Altă localizare în afara intestinului mijlociu/gastrointestinală/plămân/)

- pTNE: SSA concomitent și sunitinib anterior.

Evaluările tumorale au fost efectuate la interval de 12 săptămâni după inițierea tratamentului din studiu, până la progresia bolii. Supraviețuirea generală (SG) a fost un criteriu de evaluare secundar.

Cohorta epTNE

Majoritatea pacienților, 51,7%, au fost de sex feminin. Vârsta mediană a fost de 66 de ani. Majoritatea pacienților, 83,7%, au fost de origine caucaziană. În plus, 39,9% dintre pacienți au avut un status de performanță ECOG de 0, în timp ce 59,1% au avut un status de performanță de 1. Locul de origine al tumorilor primare a fost cel mai frecvent intestinul subțire cu 32,5%, urmat de plămâni cu 19,2%, alte localizări cu 17,2% și localizări necunoscute cu 11,8%. Majoritatea pacienților aveau o tumoră nefuncțională, reprezentând 53,7% din cazuri, în timp ce 32,5% aveau o tumoră funcțională. Pentru 13,8% dintre pacienți, statusul funcțional a fost necunoscut. Cel mai frecvent grad tumoral a fost gradul 2, observat la 66% dintre pacienți, și gradul 1 la 25,6% dintre pacienți. Majoritatea pacienților, 69%, au utilizat concomitent SSA, iar 92,6% utilizaseră anterior SSA. 45,3% dintre pacienți au avut un singur tratament anterior, altul decât SSA. Majoritatea tumorilor au fost bine diferențiate, reprezentând 93,6% din cazuri, în timp ce 6,4% nu au fost specificate. Cele mai frecvente localizări ale metastazelor au fost ficatul, afectat în 89,7% din cazuri, ganglionii limfatici în 70% din cazuri, oasele în 49,3% din cazuri, alte localizări în 35% din cazuri și plămânii în 21,2% din cazuri.

Toți pacienții primiseră o terapie antineoplazică sistemică aprobată de FDA, cele mai frecvente fiind everolimus (72% în brațul cabozantinib, 64% în brațul placebo) și Lutetium Lu-177 dotatate (60% vs 59%). Chimioterapia citotoxică anterioară a fost administrată la 38% dintre subiecții din brațul cabozantinib și 33% dintre subiecții din brațul placebo.

Subiecții din ambele brațe de tratament au primit o mediană de 2,0 regimuri sistemice antineoplazice anterioare (excluzând analogii de somatostatină - SSA).

Tabel 1: Rezultate privind eficacitatea în cohortele ePTNE din studiul CABINET

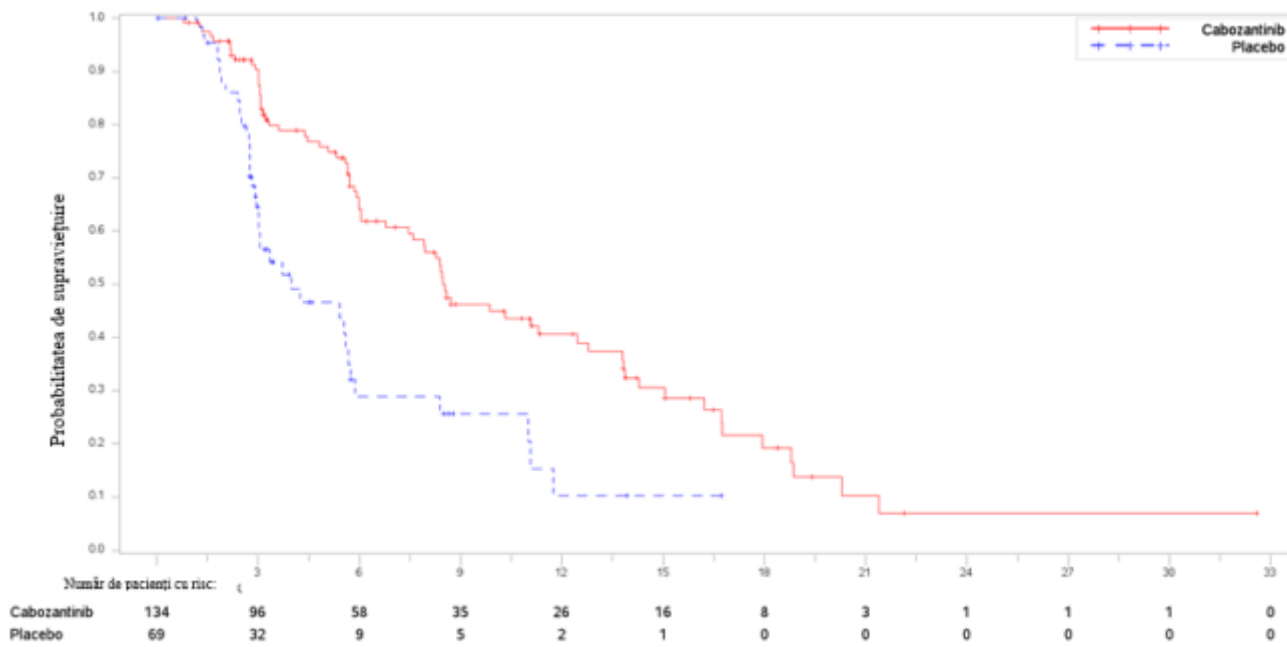
<b>Criteriu principal de evaluare</b>	<b>Cabozantinib (N=134)</b>	<b>Placebo (N=69)</b>
<b>Supraviețuire fără progresie (SFP)</b>		
Număr de evenimente, n (%)	71 (53)	40 (58)
Progresie documentată, n (%)	53 (40)	35 (51)
Deces	18 (13)	5 (7,2)
<b>SFP mediană (luni) (ÎI 95%)</b>	<b>8,5 (7,5–12,5)</b>	<b>4,0 (3,0–5,7)</b>
<b>Hazard ratio<sup>2</sup> (ÎI 95%)</b>	<b>0,38 (0,25–0,58)</b>	

Perioada mediană de urmărire a fost de 23 de luni pentru ambele grupuri de tratament. Conform evaluărilor BIRC privind progresia și răspunsul, cu o dată limită de 24 august 2023.

<sup>1</sup>Bazat pe estimările Kaplan-Meier

<sup>2</sup> Estimat, folosind modelul de risc proporțional Cox. Studiul CABINET a fost oprit pentru eficacitate la momentul unei analize intermediare planificate doar pentru inutilitate. Eroarea de tip I nu a fost controlată formal, iar valorile p nu sunt prezentate. Intervalul de încredere de 95% prezentat este descriptiv și nu implică atingerea semnificației statistice.

Figura 1: ePTNE: Curba Kaplan Meier pentru supraviețuirea fără progresie (Data limită de colectare a datelor: 24 August 2023, N=203)



A fost efectuată o analiză exploratorie actualizată a SG (DCO: septembrie 2024) cu 126 de evenimente SG, arătând: SG mediană a fost de 21,95 luni în brațul cu cabozantinib și de 22,47 luni în brațul placebo, cu un hazard ratio (HR) de 1,04 (ÎI 95%: 0,71; 1,52). Până la momentul analizei, 28 (41%) pacienți au trecut de la placebo la cabozantinib.

#### Cohorta pTNE

Majoritatea pacienților, 57,9%, au fost bărbați. Vârsta mediană a fost de 59,5 ani în brațul cu administrare de cabozantinib și de 64 de ani în brațul placebo. Majoritatea pacienților, 83,2%, au fost caucazieni. În plus, 52,6% dintre pacienți au avut un status de performanță ECOG de 0, în timp ce 46,3% au avut un status de performanță de 1. Majoritatea pacienților aveau o tumoră nefuncțională, reprezentând 73,7% din cazuri, în timp ce 16,8% aveau o tumoră funcțională. Pentru 9,5% dintre pacienți, statusul funcțional era necunoscut. Cel mai frecvent grad tumoral a fost gradul 2, observat la 61,1% dintre pacienți; gradul 1 a fost observat la 22,1%, gradul 3 la 11,6% dintre pacienți și a fost necunoscut la 5,3% dintre pacienți. Majoritatea pacienților, 54,7%, au utilizat concomitent SSA, iar 97,9% au utilizat anterior SSA. 28,4% dintre pacienți au avut un singur tratament anterior, altul decât SSA. Majoritatea tumorilor au fost bine diferențiate, reprezentând 97,9% din cazuri, în timp ce 2,1% nu au fost specificate. Cele mai frecvente localizări ale metastazelor au fost ficatul, afectat în 96,8% din cazuri, ganglionii limfatici în 48,4% din cazuri, osul în 27,4% din cazuri, alte localizări în 13,7% din cazuri.

Toți pacienții primiseră o terapie antineoplazică sistemică aprobată de FDA înainte de includerea în studiu, cele mai frecvente fiind everolimus (80% în brațul cabozantinib, 81% în brațul placebo) și Lutetium Lu-177 dotatate (59%

vs 58%). Sunitinib a fost administrat anterior unui procent relativ mic de pacienți, 28% și 23%, respectiv, în ciuda aprobării FDA încă din 2011. Acest lucru poate fi explicat prin utilizarea mai frecventă a everolimusului și a Lu-177 dotate în liniile terapeutice mai timpurii și prin modificarea tardivă a protocolului (24 iulie 2020), care a permis includerea pacienților tratați cu cel puțin o linie de terapie aprobată de FDA (nu doar everolimus). Chimioterapia citotoxică anterioară a fost administrată la 69% dintre subiecții din brațul cabozantinib și la 58% dintre subiecții din brațul placebo. Subiecții din brațul cabozantinib primiseră o mediană de 3 regimuri sistemice antineoplazice anterioare (excluzând analogii de somatostatină – SSA), în timp ce pacienții din brațul placebo primiseră o mediană de 2 regimuri sistemice.

Tabel 2: Rezultate privind eficacitatea în cohortele pTNE din studiul CABINET

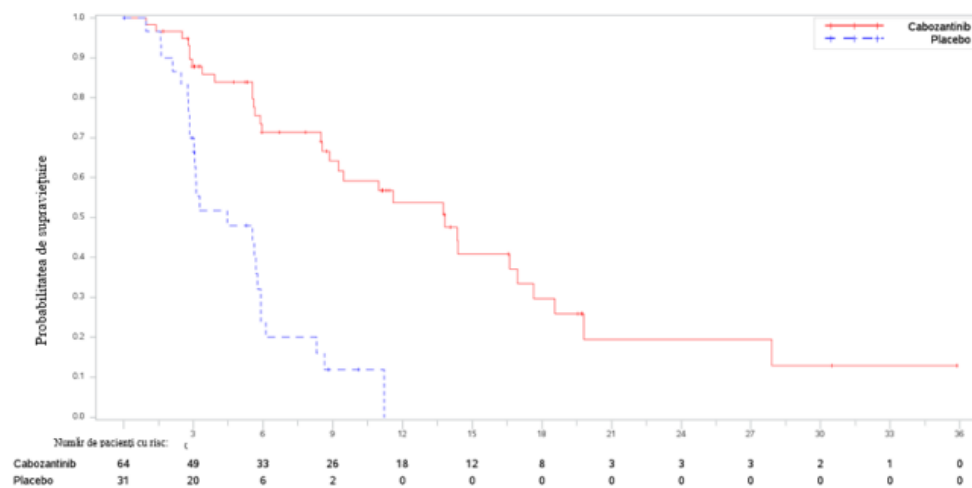
Criteriu principal	Cabozantinib (N=64)	Placebo (N=31)
<b>Supraviețuire fără progresie (SFP)</b>		
Număr de evenimente, n (%)	32 (50)	25 (81)
Progresie documentată, n (%)	25 (39)	21 (68)
Deces	7 (11)	4 (13)
<b>SFP mediană (luni) (ÎI 95%)</b>	<b>13,8 (8,9–17,0)</b>	<b>4,5 (3,0–5,8)</b>
<b>Hazard ratio <sup>2</sup>(ÎI 95%)</b>	<b>0,23 (0,12–0,42)</b>	

Perioada mediană de urmărire a fost de 23 de luni (pentru cabozantinib) și 25 de luni (pentru placebo). Conform evaluărilor BIRC privind progresia și răspunsul, cu o dată limită de 24 august 2023.

<sup>1</sup>Bazat pe estimările Kaplan-Meier

<sup>2</sup> Estimat folosind modelul de risc proporțional Cox. Studiul CABINET a fost oprit pentru eficacitate la momentul unei analize intermediare planificate doar pentru inutilitate. Eroarea de tip I nu a fost controlată formal, iar valorile p nu sunt prezentate. Intervalul de încredere de 95% prezentat este descriptiv și nu implică atingerea semnificației statistice.

Figura 2: pTNE: Curba Kaplan Meier pentru supraviețuirea fără progresie (Data limită de colectare a datelor: 24 August 2023, N=95)



O analiză exploratorie actualizată a SG (Data limită de colectare a datelor: septembrie 2024) bazată pe 46 de evenimente SG, a fost realizată și a evidențiat: estimarea mediană a SG conform Kaplan-Meier a fost de 40,08 luni în brațul tratat cu cabozantinib și de 31,11 luni în brațul tratat cu placebo, cu un RR de 1,11 (0,59; 2,09). Până la momentul analizei, 14 (45%) pacienți au trecut de la placebo la cabozantinib.

Pentru ambele cohorte, raportul de risc (HR) pentru supraviețuirea globală este apropiat de valoarea 1, cu intervale de încredere largi. Ținând cont că peste 40% dintre pacienții din brațele placebo au trecut la cabozantinib în regim deschis (cross-over), iar pacienții din ambele brațe au avut acces la alte tratamente după progresie, este puțin probabil să se demonstreze un beneficiu asupra supraviețuirii globale.

#### *Rezumatul profilului de siguranță*

Cele mai frecvente reacții adverse grave la medicament la populația cu TNE (incidență  $\geq 1\%$ ) sunt hipertensiunea arterială, oboseala, embolia pulmonară, vărsăturile, diareea, greața și embolism. Cele mai frecvente reacții adverse de orice grad, (la cel puțin 25% dintre pacienți), la persoanele cu CCR, CHC, DTC și TNE, au fost diaree, oboseală, greață, scăderea apetitului, SEPP și hipertensiune arterială.

#### ***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***

Analiza datelor de supraviețuire globală și a tratamentelor administrate ulterior, evidențiază faptul că populația evaluată nu se încadrează în mod consecvent în criteriul privind o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni și nu evidențiază un beneficiu statistic semnificativ asociat tratamentului cu cabozantinib.

În cohorta epTNE, valorile mediane ale supraviețuirii globale sunt comparabile între brațele de tratament (21,95 vs 22,47 luni; HR=1,04), situându-se în apropierea pragului de 24 de luni, ceea ce reflectă un prognostic rezervat. Până la momentul analizei (24 septembrie 2024), 28 (41%) pacienți au trecut de la placebo la cabozantinib.

În cohorta pTNE, se observă o diferență numerică a OS în favoarea cabozantinibului (40,08 vs 31,11 luni), fără dovezi clare de semnificație statistică. Până la momentul analizei (24 septembrie 2024), 14 (45%) pacienți au trecut de la placebo la cabozantinib.

Datele privind supraviețuirea globală pot fi influențate de trecerea pacienților dintr-un braț în altul (cross-over) și de rata ridicată de tratamente anticancer ulterioare administrate, acestea sugerând că pacienții rămân eligibili pentru multiple intervenții active, ceea ce contribuie la prelungirea supraviețuirii globale.

Secvențele terapeutice active administrate după întreruperea tratamentului în ambele cohorte au fost chimioterapie citotoxică, terapie cu radionuclizi (PRRT), inhibitori VEGFR TKI, everolimus, radioterapie, terapie hepatică locală, alte terapii.

Proporția semnificativă de pacienți care au continuat să primească tratamente anticancer active după progresie indică existența unor opțiuni terapeutice succesive și o supraviețuire post-progresie extinsă.

Prin urmare, dovezile clinice din studiul pivot CABINET demonstrează că nu este îndeplinită condiția privind speranța medie de viață sub 24 de luni pentru indicația autorizată în ansamblu.

**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**

Rezultatele studiului clinic CABINET demonstrează o îmbunătățire semnificativă a supraviețuirii fără progresia bolii (PFS), comparativ cu placebo. În populația epTNE, mediana PFS a fost de 8,5 luni în brațul cabozantinib față de 4 luni în brațul placebo, ceea ce corespunde unei diferențe absolute de 4,5 luni (HR 0,38; IC 95%: 0,25-0,58), cu o reducere majoră a riscului de progresie. În populația pTNE, mediana PFS a fost de 13,8 luni comparativ cu 4,5 luni, ceea ce corespunde unei diferențe absolute de 9,3 luni (HR 0,23; IC 95%: 0,12-0,42).

Întârzierea progresiei bolii este relevantă pentru pacienții cu epNET/pNET, întrucât progresia este frecvent asociată cu apariția sau agravarea simptomelor și cu deteriorarea statusului clinic general.

Astfel, cabozantinib determină o întârziere semnificativă clinic și statistic a progresiei bolii comparativ cu placebo în ambele cohorte, pe o durată mai mare de 3 luni, confirmând astfel capacitatea tratamentului de a încetini evoluția bolii către stadii avansate de severitate.

**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**

Tumorile neuroendocrine sunt incluse în baza de date Orphanet (cod ORPHA:877) și sunt definite ca tumori rare care pot apărea în majoritatea organelor corpului, inclusiv în sistemul nervos central, tractul respirator, laringe, tractul gastrointestinal, tiroidă, piele, sân și sistemul urogenital. Tractul gastrointestinal și plămânii sunt cele mai frecvente localizări primare.

În funcție de comportamentul clinic, caracteristicile histologice și rata de proliferare, aceste tumori pot fi clasificate în tumori neuroendocrine bine diferențiate (grad scăzut până la grad intermediar) și carcinoame neuroendocrine slab diferențiate (grad înalt). Acestea pot fi sau nu asociate cu sindroame clinice de hipersecreție hormonală.

Având în vedere incidența scăzută, epidemiologia acestora este cel mai bine studiată în registre mari, cu urmărirea pe termen lung. Până în prezent, cea mai mare sursă de informații epidemiologice pentru această populație este reprezentată de programul Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) al National Cancer Institute, care acoperă aproximativ 30% din populația SUA și include 64.971 de cazuri de neoplasme neuroendocrine. O analiză

publicată în anul 2017 a arătat o creștere de 6,4 ori a incidenței neoplasmelor neuroendocrine în funcție de vârstă, de la 1,09 cazuri la 100.000 de locuitori în 1973 la 6,98 cazuri la 100.000 în 2012, pentru toate localizările și stadiile bolii.

În Europa, cea mai mare bază de date publicată a inclus 20.994 de neoplasme neuroendocrine, diagnosticate între 1978 și 2002, furnizate de proiectul „Surveillance of rare cancers in Europe (RARECARE)”, care a inclus 76 de registre populaționale de cancer din 18 țări, dintre care 9 acopereau întreaga populație națională. Rata globală de incidență pentru neoplasme neuroendocrine a fost de 2,5/100.000 locuitori pe an.

Prin urmare, tumorile neuroendocrine se încadrează în categoria bolilor rare, definite în Uniunea Europeană ca afecțiuni care afectează mai puțin de 5 din 10.000 de persoane.

#### **Calculul costului terapiei – prezentat în scop informativ**

Conform RCP Cabometyx, pentru TNE, doza recomandată este de 60 mg o dată pe zi.

Costul terapiei cu CABOMETYX 60 mg comprimate filmate pentru o perioadă de 12 luni= 365 zile x PAM= 365 x 681,75 lei= 248.838,75 lei.

### **5. PUNCTAJ**

Pentru DCI Cabozantinibum nu a fost identificat în *Lista* medicamentelor rambursate un medicament care să respecte definiția comparatorului conform prevederilor din Anexa nr. 1, Art.1, punctul c) din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare:

*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.*

Conform prevederilor Protocolului terapeutic corespunzător poziției nr. 8, cod (H006C): TUMORILE NEUROENDOCRINE - TRATAMENT CU ANALOGI DE SOMATOSTATINĂ din OMS/CNAS 564/499/2021:

Strategiile terapeutice pentru TNE includ: rezecția chirurgicală a tumorii primitive, terapia cu analogi de somatostatin, imunoterapia (interferon), chimioterapia, radioterapia țintită pentru receptorii peptidici (PRRT), tratamentul local al metastazelor hepatice (chemoembolizare transarterială, distrucția prin radiofrecvență, rezecția chirurgicală), precum și terapiile biologice: inhibitorii de mTOR și inhibitorii de receptori tirozin-kinazici.

**Metode terapeutice:**

1. Chirurgia radicală în boala locală/loco-regională sau citoreducțională în boala avansată/metastatică;
2. Tratamentul locoregional al metastazelor prin embolizarea sau chemoembolizarea arterei hepatice, ablație prin radiofrecvență (RFA), radioterapie internă selectivă (SIRT);
3. Tratamentul medical cu analogi de somatostatină (Octreotid, Lanreotid) ca terapie de primă linie în TNE G1 și G2, nemetastazate care au progresat sau cu metastaze care au progresat sau nu, funcționale sau nefuncționale.

TNE care au progresat sunt TNE cunoscute (rezecate curativ) la care la un bilanț imagistic de urmărire, se constată creșterea tumorii, apariția recidivei locoregionale sau a metastazelor.

**Nu există încă nici o indicație de folosire a analogilor de somatostatină cu scop adjuvant în TNE G1 sau G2, indiferent de localizarea tumorii primare sau pentru tratamentul posibilelor metastaze microscopice (ESMO 2012).**

4. Chimioterapia sistemică (temozolomid plus capecitabina, 5FU plus leucovorin+/- oxaliplatin/irinotecan etc.)
5. Radioterapia externă pentru metastazele osoase și cerebrale;
6. Radioterapia cu analogi radioactivi de somatostatină: Indiu-DTPA-Octreotid, Ytriu90-DOTATOC și Lutețiu177-DOTA-Octreotat;
7. Tratament medical imunologic cu Interferon.

Chimioterapia sistemică (temozolomid plus capecitabina, 5FU plus leucovorin+/- oxaliplatin/irinotecan) nu este autorizată în mod specific pentru tratamentul tumorilor endocrine pancreatice și extrapancreatice, astfel că nu poate fi condiderată comparator pentru DCI Cabozantinibum în contextul definiției comparatorului din OMS nr. 861/2014.

În HG nr.720/2008 HG pentru aprobarea *Listei* este inclus DCI Everolimus care poate fi prescris rambursat conform **Protocolului terapeutic corespunzător poziției nr. 161 cod (L01XE10A): DCI EVEROLIMUS** din OMS/CNAS/564/499/2021:

**2. TUMORI NEURO-ENDOCRINE**

**I. Indicație - Tumori neuroendocrine nefuncționale, nerezecabile sau metastatice, bine diferențiate (de gradul 1 sau gradul 2), de origine pulmonară sau gastro-intestinală, la adulți cu boală progresivă.**

De asemenea, în HG nr.720/2008 HG pentru aprobarea *Listei* este inclus și DCI Sunitinibum, care poate fi prescris rambursat conform **Protocolului terapeutic corespunzător poziției nr. 205, cod (L042C): DCI SUNITINIBUM** din OMS/CNAS/564/499/2021:

**I. Indicații:**



3. *Tratamentul tumorilor neuroendocrine pancreatice pNET bine diferențiate, nerezecabile sau metastatice, la adulți care au prezentat progresia bolii.*

Astfel, DCI Octreotid, Lanreotid, Everolimus, Sunitinibum incluse HG nr.720/2008 HG pentru aprobarea *Listei*, deși respectă definiția comparatorului, nu pot fi validate ca și comparatori întrucât indicația terapeutică a CABOMETYX prevede că acesta este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu tumori neuroendocrine extrapancreatice (epTNE) și pancreatice (pTNE) bine diferențiate, inoperabile sau metastazate, **care au progresat în urma a cel puțin unei terapii sistemice anterioare, alta decât analogii de somatostatină.** Astfel, Cabometyx reprezintă o linie de tratament ulterioară administrării analogilor de somatostatină și everolimus/sunitinib.

DCI LUTETIUM (177LU) OXODOTREOTIDE a fost evaluat de ANMDMR pentru tratamentul pacienților adulți cu tumori neuroendocrine gastro-entero-pancreatice nerezecabile sau metastazate, progresive, bine diferențiate (G1 și G2), pozitive pentru receptori de somatostatină (TNE-GEP), însă până la data prezentei evaluări acesta nu a fost inclus în HG nr.720/2008 HG pentru aprobarea *Listei* pentru a putea fi validat ca și comparator.

Având în vedere cele prezentate anterior, DCI Cabozantinibum întrunește criteriile de evaluare corespunzătoare Tabelului nr. 7 din OMS nr. 861/2014 ca fiind singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în *Listă* cu condiția utilizării sale într-o linie terapeutică ulterioară epuizării opțiunilor terapeutice disponibile.

***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***

<i>Criterii de evaluare</i>	<i>Punctaj</i>
<b>1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)</b>	
<i>Pe web-siteul HAS nu a fost publicat un raport de evaluare pentru medicamentul Cabometyx pentru indicația de la punctul 1.9.</i>	-
<b>2. ETM bazată pe cost-eficacitate</b>	
<i>Pe web-siteurile NICE/SMC nu au fost publicate rapoarte de evaluare pentru medicamentul Cabometyx pentru indicația de la punctul 1.9.</i>	-
<i>Pe web-siteurile GBA/IQWIG nu au fost publicate rapoarte de evaluare pentru medicamentul Cabometyx pentru indicația de la punctul 1.9.</i>	-
<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</b>	20
<b>4. Stadiul evolutiv al patologiei</b>	
<b>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:</b> <i>a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau</i>	

<u>b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni</u>	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>40</b>

Compania a solicitat acordarea celor 15 puncte aferente criteriului 2.4. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWIG/G-BA) demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator (indiferent de mărimea acestuia), fără restricții comparativ cu RCP, sau care sunt incluse în ghidurile terapeutice GBA și nu au fost evaluate de către IQWIG deoarece autoritatea nu a considerat necesară evaluarea, fără restricții comparativ cu RCP, în baza unei declarații privind rambursarea fără restricții în Germania a medicamentului Cabometyx pentru indicația de la punctul 1.9. Compania nu a depus în cadrul documentației un ghid terapeutic G-BA și nici dovada că autoritățile din Germania nu au considerat că este necesară evaluarea medicamentului Cabometyx pentru indicația de la punctul 1.9. Conform secțiunii 35a din Codul Social German, Cartea a cincea (SGB V), G-BA și IQWIG sunt responsabile să efectueze evaluarea beneficiilor pentru medicamentele rambursabile cu substanțe active noi și care sunt introduse pe piață pentru prima dată după data de 1 Ianuarie 2011 (așa cum este și medicamentul Cabometyx care a fost autorizat la data de 9 Septembrie 2016).

Pe website-urile GBA și IQWIG nu sunt disponibile informații privind evaluarea medicamentului Cabometyx pentru indicația de la punctul 1.9.

În acest context, criteriul 2.4 din Tabelului nr. 7 din OMS nr. 861/2014 nu poate fi validat pentru acordarea punctajului aferent.

## 6. CONCLUZIE

Conform OMS nr. 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 "CABOMETYX este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu tumori neuroendocrine extrapancreatice (epTNE) și pancreatice (pTNE) bine diferențiate, inoperabile sau metastazate, care au progresat în urma a cel puțin unei terapii sistemice anterioare, alta decât analogii de somatostatina", nu întrunește



**punctajul de includere 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.**

#### **Referințe bibliografice:**

- [1. EPAR Cabometyx INN :Cabozantinib](#)
- [2. Decizia dec 166994 ro.pdf](#)
- [3. Phase 3 Trial of Cabozantinib in Advanced Neuroendocrine Tumors - PMC](#)
- [4. NIHMS2019992-supplement-Supplement.pdf](#)
- [5. https://www.orpha.net/en/disease/detail/877?search=Neuroendocrine-tumor-with-other-location&mode=name](https://www.orpha.net/en/disease/detail/877?search=Neuroendocrine-tumor-with-other-location&mode=name)
- [6. RCP ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20251024167748/anx\\_167748 ro.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20251024167748/anx_167748_ro.pdf)
- [7. Orphanet: Neuroendocrine neoplasm](#)
- [8. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804922001472](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804922001472)

Raport finalizat în data de: 29.04.2026

**Director General DGIF**  
**Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu**

**Șef Serviciu SETS**  
**Farm. Sp. Octavian Matei**