



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: CABOZANTINIBUM

INDICAȚIE: CABOMETYX, în asociere cu nivolumab, este indicat pentru tratamentul de primă linie al carcinomului cu celule renale în stadiu avansat la adulți

Data depunerii dosarului

21.09.2022

Numărul dosarului

13610

INCLUDERE CONDIȚIONATĂ





1. DATE GENERALE

1.1. DCI: CABOZANTINIBUM

1.2. DC: CABOMETYX 20 mg comprimate filmate; CABOMETYX 40 mg comprimate filmate; CABOMETYX 60 mg comprimate filmate

1.3 Cod ATC: L01EX07

1.4 Data eliberării APP: 9 septembrie 2016

1.5. Deținătorul de APP: IPSEN PHARMA - Franța

1.6. Tip DCI: DCI cunoscută cu indicație terapeutică nouă

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

Forma farmaceutică	Comprimat filmat
Concentrație	20 mg; 40 mg; 60 mg
Calea de administrare	Orală
Mărimea ambalajului	Flacon din PEID cu sistem de închidere din polipropilenă, securizat pt copii și 3 plicuri cu gel de siliciu ca și desicant x 30 comprimate filmate

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 443/2022 actualizat:

Mărimea ambalajului	Flacon x 30 comprimate filmate		
Concentrație	20 mg	40 mg	60 mg
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj (RON)	20874,72	20874,72	20874,72
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică (RON)	695,824	695,824	695,824

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică :

CABOMETYX, în asociere cu nivolumab, este indicat pentru tratamentul de primă linie al carcinomului cu celule renale în stadiu avansat la adulți.

Doze și mod de administrare

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

Doza recomandată:

Doza recomandată de CABOMETYX este de 40 mg o dată pe zi în asociere cu nivolumab administrat intravenos fie 240 mg la 2 săptămâni, fie 480 mg la fiecare 4 săptămâni. Nivolumab trebuie continuat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 24 de luni la pacienții fără progresia bolii.



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

Doze omise

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 (≥65 de ani)

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

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 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.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea cabozantinib la copii și adolescenți cu vârsta < 18 ani nu au fost încă stabilite.

Insuficiență cardiacă

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

Precizare DETM

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, Ipsen Pharma România SRL, 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 terapeutică „ CABOMETYX, în asociere cu nivolumab, este indicat pentru tratamentul de primă linie al carcinomului cu celule renale în stadiu avansat la adulți”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 4, respectiv : „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi”.



EFICACITATE ȘI SIGURANȚĂ CLINICĂ CABOZANTINIBUM (CABOMETYX)

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață a depus la dosar dovada derulării pe teritoriul României a studiului clinic "A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Nivolumab Combined with Cabozantinib versus Sunitinib in Participants with Previously Untreated Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma", Protocol nr. CA209-9ER, versiune 01/18.12.2017, conform autorizației ANMDMR înregistrată cu nr. 24651E/09.11.2018.

Studiul s-a desfășurat în 2 centre din țară: Institutul Oncologic, Prof. Dr. Ion Chiricuță" Cluj-Napoca și SC Centrul de Oncologie Sf. Nectarie SRL, Craiova.

Studiu randomizat la pacienții cu CCR care au urmat anterior o terapie țintită asupra FCEV (METEOR)

Siguranța și eficacitatea CABOMETYX în tratamentul carcinomului celular renal după ce au urmat anterior o terapie țintită asupra FCEV au fost evaluate într-un studiu de faza 3 randomizat, deschis, multicentric (METEOR). Pacienții (N = 658) cu CCR avansat, cu o componentă celulară netă, tratați anterior cu cel puțin 1 inhibitor tirozin-kinazic al receptorului VEGF (VEGFR TKI) au fost randomizați (1:1) pentru a li se administra cabozantinib (N = 330) sau everolimus (N = 328).

Au fost acceptați pacienții cu alte tratamente anterioare, inclusiv citokine și anticorpi care au țintit VEGF, receptorul 1 al morții celulare programate (PD 1) sau liganzii acestuia. Au fost acceptați pacienți cu metastaze cerebrale tratate. Supraviețuirea fără progresie (SFP) a fost evaluată de un comitet independent de evaluare radiologică în regim orb, iar analiza primară a fost efectuată în rândul primilor 375 de subiecți randomizați. Criteriile finale secundare de eficacitate au fost rata de răspuns obiectiv (RRO) și supraviețuirea globală (SG).

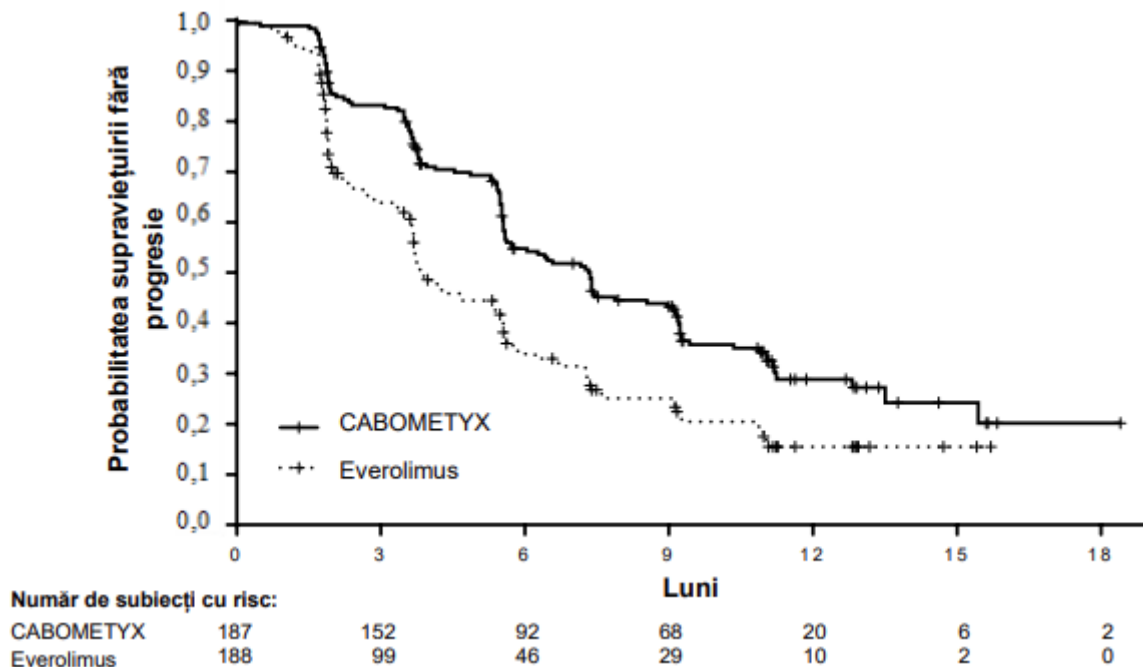
Evaluările tumorale au fost efectuate la interval de 8 săptămâni în primele 12 luni, iar apoi la interval de 12 săptămâni. Caracteristicile demografice și de boală la momentul de referință au fost similare între grupurile de tratament cu cabozantinib și everolimus. Majoritatea pacienților au fost bărbați (75%), cu o medie de vârstă de 62 ani. Șaptezeci și unu la sută (71%) au utilizat anterior doar un VEGFR TKI; 41% dintre pacienți au fost tratați cu sunitinib, ca singur VEGFR TKI administrat anterior. Potrivit criteriilor Centrului oncologic Memorial Sloan Kettering (Memorial Sloan Kettering Cancer Center), pentru categoria de prognostic de risc, 46% dintre pacienți au fost în grupul favorabil (0 factori de risc), 42% au fost în grupul intermediar (1 factor de risc) și 13% au fost în grupul nefavorabil (2 sau 3 factori de risc). Cincizeci și patru la sută (54%) dintre pacienți au avut 3 sau mai multe organe cu boală metastatică, inclusiv plămâni (63%), ganglioni limfatici (62%), ficat (29%) și os (22%). Durata mediană a tratamentului a fost de 7,6 luni (interval 0,3 – 20,5) pentru pacienții tratați cu cabozantinib și de 4,4 luni (interval 0,21 – 18,9) pentru pacienții tratați cu everolimus.

A fost demonstrată o îmbunătățire semnificativă statistic în SFP pentru cabozantinib, comparativ cu everolimus. Odată cu analiza SFP a fost efectuată și o analiză intermediară planificată privind SG, aceasta neatingând

limita intermediară pentru semnificație statistică (202 evenimente, IR = 0,68 [0,51, 0,90], p = 0,006). În cadrul unei analize intermediare ulterioare neplanificate privind SG a fost demonstrată o îmbunătățire semnificativă statistic pentru pacienții randomizați în grupul de tratament cu cabozantinib, comparativ cu cei din grupul tratat cu everolimus (320 evenimente, mediană de 21,4 luni, față de 16,5 luni; IR = 0,66 [0,53, 0,83], p = 0,0003;). Au fost observate rezultate comparabile pentru SG în cadrul unei analize de urmărire (descriptivă) a 430 de evenimente.

Analizele exploratorii ale SFP și SG în populația ITT au produs, de asemenea, rezultate concordante favorabile cabozantinib, comparativ cu everolimus în diferite subgrupuri în funcție de vârstă (< 65 ani față de ≥ 65 ani), sex, grupul de risc MSKCC (favorabil, intermediar, nefavorabil), statusul ECOG (0 față de 1), timpul de la diagnosticare până la randomizare (< 1 an față de ≥ 1an), statusul MET al tumorii (crescut comparativ cu scăzut comparativ cu necunoscut), metastaze la nivelul osului (absență față de prezență), metastaze viscerale (absență față de prezență), metastaze viscerale și osoase (absență față de prezență), numărul VEGFR-TKI utilizate anterior (1 față de ≥ 2), durata primului tratament cu VEGFR-TKI (≤ 6 luni față de > 6 luni).

Figura 1: Curba Kaplan Meier pentru timpul de supraviețuire fără progresia bolii, conform comitetului independent de evaluare radiologică la subiecții cu carcinom celular renal după ce au urmat anterior o terapie țintită asupra FCEV (primii 375 pacienți randomizați) (METEOR)



Tabelul 1: Rezumatul constatărilor privind RRO conform evaluării comitetului radiologic independent (CRI) și a investigatorului la pacienții cu carcinom celular renal după ce au urmat anterior o terapie țintită asupra FCEV

Criteriul principal de evaluare	RRO la populația în intenție de tratament pentru analiza primară (CRI)		RRO la populația în intenție de tratament conform evaluării investigatorului	
	CABOMETYX	Everolimus	CABOMETYX	Everolimus
	N = 330	N = 328	N = 330	N = 328
RRO (numai răspunsuri parțiale) (ÎI 95%)	17% (13%, 22%)	3% (2%, 6%)	24% (19%, 29%)	4% (2%, 7%)
valoarea p ¹	p < 0,0001		p < 0,0001	
Răspuns parțial	17%	3%	24%	4%
Valoarea mediană a timpului până la primul răspuns, luni (ÎI 95%)	1,91 (1,6, 11,0)	2,14 (1,9, 9,2)	1,91 (1,3, 9,8)	3,50 (1,8, 5,6)
Boală stabilă drept cel mai bun răspuns	65%	62%	63%	63%
Boală progresivă drept cel mai bun răspuns	12%	27%	9%	27%

¹ testul chi-pătrat

Studiu randomizat cu privire la pacienții cu carcinom cu celule renale netratați anterior (CABOSUN)

Siguranța și eficacitatea CABOMETYX în tratamentul carcinomului celular renal la pacienții netratați anterior au fost evaluate într-un studiu randomizat, deschis, multicentric (CABOSUN). Au fost randomizați (1:1) pacienții (N=157) netratați anterior cu CCR în stadiu avansat local sau metastatic cu o componentă celulară clară, urmând să li se administreze cabozantinib (N=79) sau sunitinib (N=78). Pacienții aveau boală cu risc intermediar sau crescut/nefavorabil, conform definiției în categoriile de grupuri de risc a Consorțiului Internațional al Bazei de Date pentru CCR Metastatic (IMDC). Pacienții au fost clasificați după grupul de risc IMDC și prezența metastazelor osoase (da/nu). Aproximativ 75% dintre pacienți au prezentat o nefrectomie înainte de debutul tratamentului.

Pentru boala cu risc intermediar, au fost îndepliniți unul sau doi dintre următorii factori de risc, în timp ce pentru boala cu risc crescut/nefavorabil au fost îndepliniți trei sau mai mulți factori: timpul de la diagnosticarea CCR până la tratamentul sistemic LSVN, KPS LSVN și numărul trombocitelor > LSVN.

Obiectivul primar a fost SFP. Obiectivele secundare de eficacitate au fost rata de răspuns obiectiv (RRO) și supraviețuirea globală (SG).

Evaluările tumorale au fost efectuate la fiecare 12 săptămâni. Caracteristicile de bază demografice și ale bolii au fost similare între brațele cabozantinib și sunitinib. Majoritatea pacienților au fost bărbați (78%) cu o vârstă mediană de 62 de ani. Distribuția pacienților după grupurile de risc IMDC a fost de 81% intermediar (1-2

factori de risc) și 19% crescut/nefavorabil (≥ 3 factori de risc). Majoritatea pacienților (87%) au avut statut de performanță ECOG de 0 sau 1; 13% aveau un statut de performanță ECOG de 2. Treizeci și șase la sută (36%) dintre pacienți aveau metastaze osoase. O creștere semnificativă statistic a SFP, evaluată retrospectiv de către un Comitet independent de radiologie (IRC), a fost demonstrată pentru cabozantinib comparativ cu sunitinib. A existat o consistență între rezultatele analizei investigatorului și analiza IRS au SFP. Pacienții cu statut pozitiv și negativ al TEP au prezentat un efect favorabil al cabozantinib comparativ cu sunitinib, cu o activitate mai mare la pacienții cu statut pozitiv al TEP în comparație cu pacienții cu statut negativ al TEP (RR = 0,32 (0,16, 0,63) vs 0,67 (0,37, 1,23)).

Tratamentul cu cabozantinib a fost asociat cu o tendință de supraviețuire mai lungă în comparație cu sunitinib. Studiul nu a fost alimentat pentru analiza OS și datele sunt imature.

Studiu randomizat de fază 3 cabozantinib în asociere cu nivolumab vs. sunitinib (CA2099ER)

Siguranța și eficacitatea cabozantinib 40 mg pe zi pe cale orală în asociere cu nivolumab 240 mg intravenos la fiecare 2 săptămâni pentru tratamentul de primă linie al CCR avansat/metastatic au fost evaluate într-un studiu de fază 3, randomizat, deschis (CA2099ER). Studiul a inclus pacienți (cu vârsta de 18 ani sau peste) cu CCR avansat sau metastatic cu componentă cu celule clare, scor de performanță Karnofsky (KPS) $> 70\%$ și boala măsurabilă conform criteriilor RECIST v1.1 indiferent de statusul PD-L1 sau de grupul de risc IMDC.

Studiul a exclus pacienții cu boli autoimune sau alte afecțiuni medicale care necesită imunosupresie sistemică, pacienții care au primit tratament anterior cu un anticorp anti-PD-1, anti PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 sau anti CTLA-4, pacienții cu hipertensiune arterială controlată necorespunzător în ciuda terapiei antihipertensive, metastaze cerebrale active și pe cei cu insuficiență suprarenală necontrolată. Pacienții au fost stratificați în funcție de scorul prognostic IMDC, expresia PD-L1 la nivelul tumorii și de regiunea geografică. Un total de 651 de pacienți au fost randomizați pentru a li se administra fie cabozantinib 40 mg o dată pe zi pe cale orală în asociere cu nivolumab 240 mg (n = 323) administrat intravenos la fiecare 2 săptămâni sau sunitinib (n = 328) 50 mg zilnic, administrat oral timp de 4 săptămâni, urmate de 2 săptămâni fără tratament.

Tratamentul a continuat până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă, cu administrarea nivolumab până la 24 de luni. Continuarea tratamentului după progresia inițială a bolii evaluată de investigator și definită conform criteriilor RECIST versiunea 1.1 a fost permisă dacă pacientul a prezentat un beneficiu clinic și a tolerat medicamentul de studiu, conform determinării făcute de către investigator. Prima evaluare a tumorii, după evaluarea inițială, a fost efectuată la 12 săptămâni (± 7 zile) după randomizare. Evaluări ulterioare ale tumorii au fost efectuate la fiecare 6 săptămâni (± 7 zile) până în săptămâna 60, apoi la fiecare 12 săptămâni (± 14 zile) până la progresia radiologică, confirmată de analiză centrală independentă în orb (BICR). Obiectivul primar de eficacitate evaluat a fost SFP, conform determinării de către un BICR. Obiectivele suplimentare de eficacitate au



inclus SG și RRO ca parametri secundari cheie. Caracteristicile initiale au fost în general echilibrate între cele două grupuri.

Vârsta mediană a fost de 61 de ani (interval: 28-90), cu 38,4% dintre pacienți având vârsta ≥ 65 ani și 9,5% dintre pacienți având vârsta ≥ 75 ani. Majoritatea pacienților au fost de sex masculin (73,9%) și caucazieni (81,9%). Opt la sută dintre pacienți au fost asiatici, 23,2% și 76,5% dintre pacienți au avut un scor inițial de performanță KPS de 70 până la 80% și, respectiv, de 90 până la 100%. Distribuția pacienților pe categorii de risc IMDC a fost de 22,6% cu prognostic favorabil, 57,6% cu prognostic intermediar și 19,7% cu prognostic nefavorabil. În ceea ce privește expresia tumorală PD-L1, 72,5% dintre pacienți au avut expresie a PD-L1.

Beneficiul privind SFP a fost observat în brațul de tratament cu cabozantinib în combinație cu nivolumab comparativ cu sunitinib, indiferent de expresia tumorală a PD L1. SFP mediană pentru expresia tumorală a PD L1 $\geq 1\%$ a fost 13,08 pentru tratamentul cu cabozantinib în asociere cu nivolumab și de 4,67 luni în brațul de tratament cu sunitinib (RR = 0,45; ÎI 95%: 0,29, 0,68). Pentru o expresie tumorală a PD L1 a fost de 19,84 luni pentru tratamentul cu cabozantinib în combinație cu nivolumab și de 9,26 luni în brațul de tratament cu sunitinib (RR = 0,50; ÎI 95%: 0,38, 0,65).

Beneficiul SFP a fost observat în brațul de tratament cu cabozantinib în combinație cu nivolumab vs. sunitinib, indiferent de categoria de risc (IMDC). SFP mediană pentru grupul cu prognostic favorabil nu a fost atins pentru tratamentul cu cabozantinib în asociere cu nivolumab și a fost de 12,81 luni în brațul de tratament cu sunitinib (RR = 0,60; ÎI 95%: 0,37, 0,98). SFP mediană pentru grupul cu prognostic intermediar a fost de 17,71 luni pentru tratamentul cu cabozantinib în asociere cu nivolumab și de 8,38 luni în brațul de tratament cu sunitinib (RR = 0,54; ÎI 95%: 0,41, 0,73). SFP mediană pentru grupul cu prognostic scăzut a fost de 12,29 luni pentru tratamentul cu cabozantinib în asociere cu nivolumab și de 4,21 luni în brațul de tratament cu sunitinib (HR = 0,36; ÎI 95%: 0,23, 0,58).

O analiză actualizată a SFP și SG a fost efectuată atunci când toți pacienții fuseseră monitorizați pe o perioadă minimă de 16 luni și o perioadă mediană de 23,5 luni (vezi figurile 4 și 5). Riscul relativ SFP a fost de 0,52 (ÎI 95%: 0,43; 0,64). Riscul relativ pentru SG a fost de 0,66 (ÎI 95%: 0,50; 0,87). Datele actualizate de eficacitate (SFP și SG) în subgrupurile pentru categoriile de prognostic IMDC și nivelurile expresiei PD-L1 au confirmat rezultatele originale. Odată cu analiza actualizată, SFP mediană este atinsă pentru grupul cu prognostic favorabil.

Figura 2: Supraviețuirea fără progresie

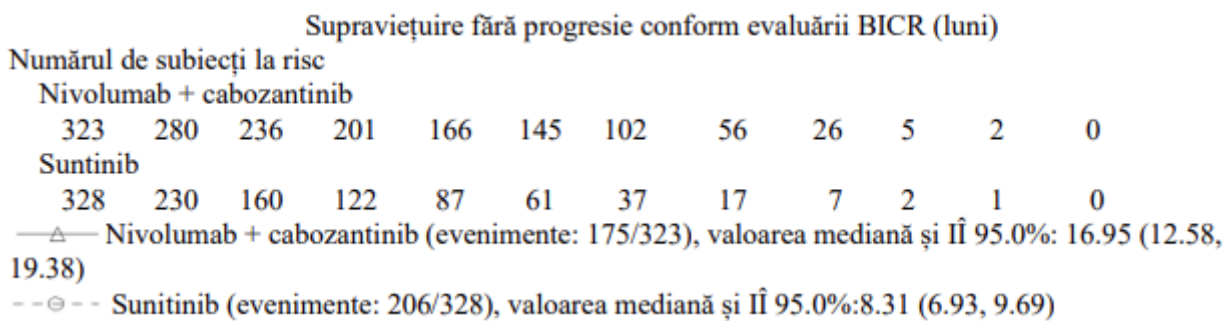


Figura 3: Clasificarea Who a celulelor tumorale renale

- Clear cell renal cell carcinoma
- Multilocular cystic renal neoplasm of low malignant potential
- Papillary renal cell carcinoma
- Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma-associated renal cell carcinoma
- Chromophobe renal cell carcinoma
- Collecting duct carcinoma
- Renal medullary carcinoma
- MiT family translocation renal cell carcinomas
- Succinate dehydrogenase-deficient renal cell carcinoma
- Mucinous tubular and spindle cell carcinoma
- Tubulocystic renal cell carcinoma
- Acquired cystic disease-associated renal cell carcinoma
- Clear cell papillary renal cell carcinoma
- Renal cell carcinoma, unclassified
- Papillary adenoma
- Oncocytoma

Figura 4: Recomandările ESMO pentru carcinomul renal fără celule clare

Special article

Annals of Oncology

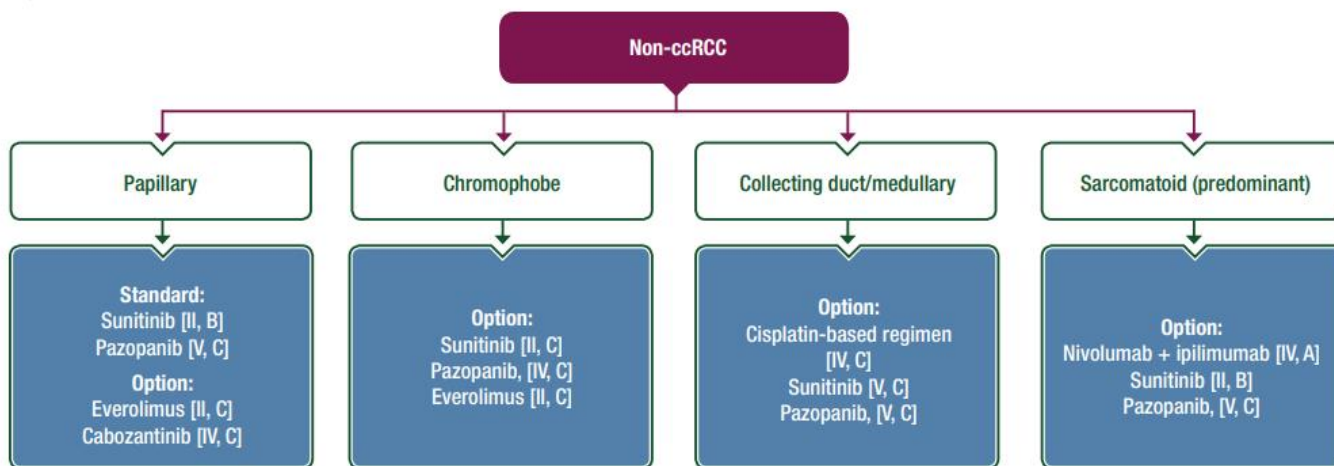
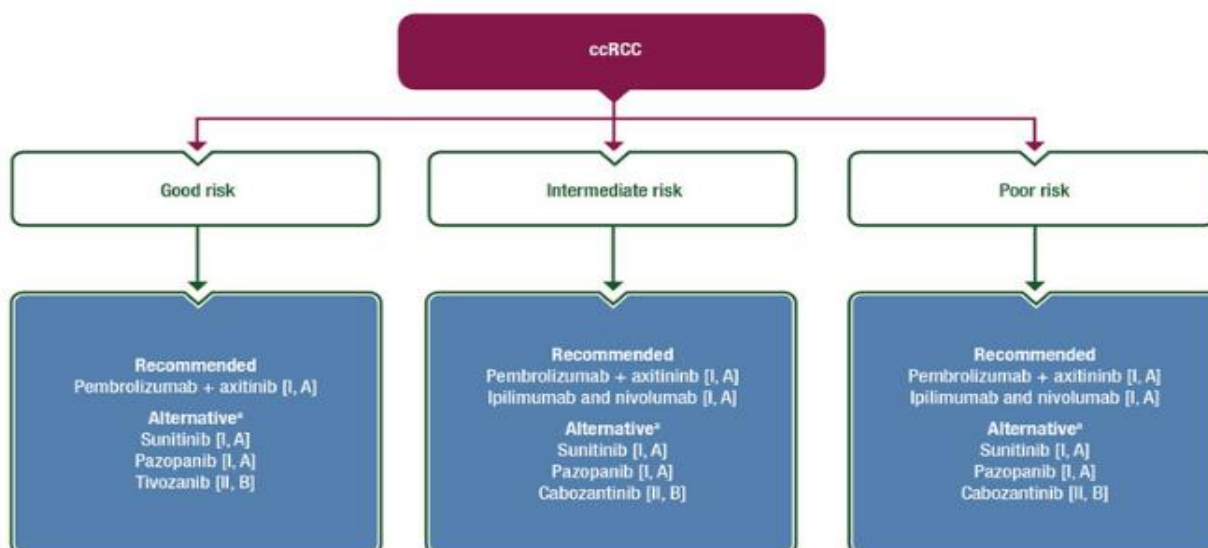


Figure 4. Systemic first-line treatment of non-ccRCC. Non-ccRCC, non-clear cell renal cell carcinoma.

Figura 5: Recomandările ESMO pentru carcinomul renal cu celule clare

This eUpdate provides a new Figure 1 treatment algorithm for first-line advanced ccRCC



*Where recommended treatment not available or contra-indicated.

ccRCC, clear cell renal cell carcinoma.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. ETM BAZATĂ PE ESTIMAREA BENEFICIULUI TERAPEUTIC (SMR) - HAS (*Haute Autorité de Santé*)

Comisia de Transparență, prin avizul aprobat la data de 22 septembrie 2021, consideră că **beneficiul real** al tratamentului cu CABOMETYX (Cabozantinibum), în asociere cu nivolumab este:

- important doar ca tratament de primă linie, în stadiul avansat al carcinomului renal cu celule clare sau cuprinzând un contingent de celule clare;
- **insuficient** pentru stadiile avansate ale carcinomului renal cu histologie care nu conține celule clare.

Studiul CHECKMATE 9ER a demonstrat superioritatea asocierii cabozantinibum cu nivolumabum comparativ cu sunitinib, care a fost considerat comparator adecvat.

În 2018 incidența cancerului renal în Franța a fost estimată la 15323 de cazuri noi/an, inducând decesul a 5589 de persoane. Vârsta medie la momentul stabilirii diagnosticului este de 65 de ani. Cea mai frecventă formă este cancerul cu celule renale, dintre care cea mai frecventă formă histologică este cancerul renal cu celule clare (85% din cazuri); a doua formă se numește „papilară” (15% din cazuri). Algoritmul de management al cancerului renal metastatic se bazează în principal pe identificarea factorilor de prognostic ai bolii. Pentru aceasta, clasificarea Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) a fost stabilită în era citokinelor. Acum este utilizată clasificarea International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC). Aceasta ia în considerare timpul dintre diagnostic și inițierea tratamentului sistemic, nivelul hemoglobinei, calcemia corectată, scorul de performanță Karnofsky, nivelurile de neutrofile și trombocite. Conform acestor 6 criterii, pacienții sunt clasificați în 3 categorii: prognostic favorabil (0 criterii prezente), prognostic intermediar (1 sau 2 criterii) și prognostic prost (≥ 3 criterii). Strategia de management terapeutic în stadiu avansat se bazează pe tratamente sistemice, al căror obiectiv este îmbunătățirea supraviețuirii globale și a calității vieții pacienților.

Pana în 2005, managementul pacienților cu cancer renal metastatic s-a bazat în esență pe utilizarea citokinelor: interleukina-2 cu PROLEUKIN (aldesleukin) și ROFERON-A (interferon alfa), cu Autorizații de punere pe piață acordate în anii 80-90. Terapiile direcționate care acționează pe calea VEGF sau pe calea PI3K/AKT/mTOR s-au impus ulterior, ca tratamente de referință de primă linie pentru CCR avansat.

Astăzi, odată cu introducerea tratamentelor de imunoterapie, recomandările europene (EAU 20217, ESMO 20218) și americane (NCCN 20219) recomandă terapia de primă linie la pacienții cu carcinom renal cu celule clare în stadiu avansat, următoarele tratamente în funcție de riscul prognostic:

➤ Pentru pacienții cu prognostic bun: Se recomandă imunoterapia cu combinația KEYTRUDA/INLYTA (pembrolizumab/axitinib) sau CABOMETYX/OPDIVO (cabozantinib/nivolumab) [1A/1B] (nivel de evidență 1 și grad de

recomandare A sau B). Combinația BAVENCIO/INLYTA (avelumab/axitinib) nu este menționată în aceste recomandări, având în vedere nivelul mai scăzut de evidență (SMR moderat și ASMR V, acordat de TC în 2020).

- În caz de prognostic intermediar sau prost:
- Imunoterapia cu aceleași combinații ca cele menționate mai sus, combinația KEYTRUDA/INLYTA (pembrolizumab/axitinib) sau CABOMETYX/OPDIVO (cabozantinib/nivolumab) precum și combinația OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) sunt recomandate în categoria [1A /1B] (nivelul de evidență 1 și gradul de recomandare A sau B). Superioritatea combinației OPDIVO/YERVOY a fost stabilită față de SUTENT (sunitinib) în ceea ce privește supraviețuirea globală numai la pacienții cu risc mediu sau ridicat.
 - Inhibitorii tirozin kinazei (TKI) cu SUTENT (sunitinib) și VOTRIENT (pazopanib) sunt, de asemenea, recomandați ca tratament alternativ în aceste noi ghiduri, indiferent de prognostic;
 - AVASTIN10 (bevacizumab) în combinație cu interferon și utilizarea interleukinei-2 (IL-2) pot fi utilizate în anumite situații clinice.
 - În mod similar, numai la pacienții cu prognostic prost, TORISEL (temsirrolimus), este acum considerată o opțiune de tratament la pacienții cu carcinom renal avansat și care prezintă cel puțin 3 din cei 6 factori de risc prognostici.

Comisia a identificat drept comparatori clinic relevanți asocierea avelumab cu axitinib (stabilindu-se un beneficiu terapeutic moderat, în 13 mai 2020), asocierea pembrolizumabum cu axitinib (stabilindu-se un beneficiu terapeutic important la evaluarea din 13 mai 2020 pentru tratamentul de primă linie al carcinomului renal avansat cu celule clare, sau cuprinzând un contingent de celule clare) și asocierea nivolumab cu ipilimumab stabilindu-se un beneficiu terapeutic important la evaluarea din 10 iulie 2019 pentru tratamentul de primă linie al carcinomului renal avansat cu celule clare, sau cuprinzând un contingent de celule clare ce asociază prognostic intermediar sau prost).

2.2. ETM BAZATĂ PE COST-EFICACITATE

2.2.1. NICE - National Institute for Health and Care Excellence

Conform ghidului de evaluare publicat la data de 20 aprilie 2022, NICE nu poate emite o recomandare în ceea ce privește utilizarea medicamentului cu DCI Nivolumabum în asociere cu Cabozantinibum pentru indicația *OPDIVO în asociere cu cabozantinib este indicat pentru tratamentul carcinomului renal netratat*, în cadrul NHS, întrucât BRISTOL-MYERS SQUIBB a retras documentele depuse în vederea evaluării.



2.2.2. SMC - Scottish Medical Consortium

Conform raportului publicat pe 10 septembrie 2021, Cabozantinibum, în asociere cu Nivolumabum, este acceptat în Scoția pentru tratamentul de primă linie al carcinomului cu celule renale în stadiu avansat la adulți, reprezentând o opțiune suplimentară de tratament pentru inhibitorii de tirozinkinază administrați în combinație cu un inhibitor PD-1.

2.2.3. IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

G-BA - der Gemeinsame Bundesausschuss

IQWiG: Concluzia addendum-ului din data de 1 octombrie 2021 la raportul de evaluare A 21-49 este următoarea: **beneficial suplimentar** al terapiei adiționale cu Nivolumabum în asociere cu Cabozantinibum pentru tratamentul de primă linie al carcinomului renal avansat, la adulți, **nu este dovedit** în raport cu terapia de comparație adecvată: pembrolizumabum în asociere cu axitinibum.

G-BA: Decizia G-BA adoptată în data de 30 noiembrie 2021 stabilește că **beneficiul suplimentar** al DCI Nivolumabum în asociere cu Cabozantinibum pentru indicația de la punctul 1.9 **nu este dovedit** în raport cu terapia de comparație adecvată: asocierea pembrolizumabum în asociere cu axitinibum..

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață al medicamentului cu DC Cabometyx comprimate filmate și DCI Cabozantinibum, IPSEN PHARMA – Franța, a declarat pe proprie răspundere că medicamentul este rambursat, pentru indicația de la punctul 1.9, în **11** state membre ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Italia, Luxemburg, Scoția, Suedia și Țările de Jos.

Deținătorul autorizației de punere pe piață al medicamentului cu DC Opdivo 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă și DCI Nivolumabum, BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG - Irlanda, a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI Nivolumabum în asociere cu Cabozantinibum este rambursat, pentru indicația de la punctul 1.9, în **8** state membre ale Uniunii Europene, după cum urmează: Austria, Belgia, Finlanda, Franța, Italia, Germania, Suedia și Scoția.



4. COSTURILE TERAPIEI

Conform OMS 1353/2020, ce modifică și completează OMS 861/2014, Anexa nr.1, art.1, lit.c):

"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 Metodologiei la ordin, Etapa A, punctul 23:

"Costul terapiei - prețul total al DCI calculat la nivel de preț cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării, în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient. **Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional ca medicamentul evaluat**, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele pentru comparatorul ales, respectiv atât medicamentul biologic, cât și biosimilarul acestuia, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic/biosimilar cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman aprobat la data evaluării. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator este specificată administrarea într-o schemă terapeutică în asociere cu alte medicamente aferente unor DCI compensate, costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică. **Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducție a tratamentului și o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici.** Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator doza recomandată pentru unul dintre acestea presupune o perioadă de administrare limitată, de câteva luni sau de câțiva ani, iar pentru celălalt o perioadă de administrare cronică, nelimitată, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de cinci ani calendaristici."



Pentru calculul costurilor terapiei, solicitantul a ales ca și **comparator asocierea următoarelor medicamente: DC BAVENCIO 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă și DCI AVELUMABUM cu DC Inlyta comprimate filmate și DCI AXITINIBUM.**

Conform H.G. nr. 720/2008 actualizat, cu ultima completare din data de 29.12.2022, DCI AVELUMABUM este încadrat în sublista C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%”, Secțiunea C2 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc”, P3: Programul național de oncologie la nr. 162 și este adnotat cu „**1 Ω” aferent terapiilor cu DCI-uri care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății și pot fi administrate și în regim de spitalizare de zi, respectiv tratamentul cu medicamentele corespunzătoare DCI-urilor notate cu Ω se efectuează în baza contractelor cost-volum încheiate.

Conform H.G. nr. 720/2008 actualizat, cu ultima completare din data de 29.12.2022, DCI AXITINIBUM este încadrat în sublista C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%”, Secțiunea C2 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc”, P3: Programul național de oncologie la nr. 98 și este adnotat cu „**1 Ω” aferent terapiilor cu DCI-uri care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății și pot fi administrate și în regim de spitalizare de zi, respectiv tratamentul cu medicamentele corespunzătoare DCI-urilor notate cu Ω se efectuează în baza contractelor cost-volum încheiate.

Protocolul terapeutic aferent medicamentelor cu DCI AVELUMABUM și AXITINIBUM prevăzut în O.M.S. nr. 564/499/2021 actualizat este următorul:

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 154 cod (L01XC31): DCI AVELUMABUM,.....

2. CANCER RENAL

I. Indicație (face obiectul unui contract cost-volum)

Bavencio în asociere cu axitinib este indicat ca tratament de primă linie la pacienți adulți cu carcinom renal (CR) avansat.

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 137 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

- *carcinoam renal non-urotelial, confirmat histopatologic,*
- *boala netratată anterior*
- *stadii avansate loco-regional (inoperabile), recidivate sau stadiul metastazat de boala*



- vârsta > 18 ani

III. Criterii de excludere

- hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare din excipienți
- ECOG mai mare de 2 (cu excepția cazurilor la care beneficiul terapeutic poate exista la pacienți cu ECOG mai mare de 2 – în opinia medicului curant)
- * Pacienții cu următoarele afecțiuni au fost excluși din studiile clinice:
 - metastază activă la nivelul sistemului nervos central (SNC)
 - boală autoimună activă sau în antecedente
 - antecedente de alte patologii maligne în ultimii 5 ani
 - transplant de organ
 - afecțiuni care au necesitat supresie imunitară terapeutică
 - infecție activă cu HIV
 - hepatită activă cu virus B sau C

*) După o evaluare atentă a riscului potențial asociat cu aceste condiții, tratamentul cu avelumab poate fi utilizat la acești pacienți, dacă medicul curant consideră că beneficiile depășesc riscurile potențiale (observație similară cu cea prevăzută în cazul protocoalelor altor DCI-uri din aceeași clasa terapeutică).

IV. Tratament

Doze

Doza recomandată de avelumab în asociere cu axitinib este de 800 mg administrată intravenos în decurs de 60 minute, la interval de 2 săptămâni și doza recomandată de axitinib este de 5 mg, administrată pe cale orală, de două ori pe zi (la interval de 12 ore), cu sau fără alimente, până la progresia bolii sau atingerea unui nivel inacceptabil al toxicității.

Pentru informații privind dozele de axitinib, consultați informațiile referitoare la medicament pentru axitinib.

Administrarea avelumab trebuie să continue conform schemei de tratament recomandate, până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile. Tratamentul poate fi continuat la pacienții cu progresie radiologică a bolii, care nu este asociată și cu **deteriorare clinică semnificativă**, definită prin:

- apariția unor simptome noi sau agravarea celor preexistente
- alterarea statusului de performanță timp de mai mult de două săptămâni
- necesitatea terapiei de urgență, de susținere a funcțiilor vitale.

Premedicație: Pacienților trebuie să li se administreze premedicație cu un antihistaminic și cu paracetamol înaintea administrării primelor 4 perfuzii (doze) cu avelumab. În cazul în care cea de-a patra perfuzie este finalizată fără nici o

reacție asociată perfuziei, premedicația pentru dozele următoare trebuie administrată la latitudinea medicului curant.

Modificări ale tratamentului

Nu este recomandată creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau întreruperea administrării dozelor, în funcție de siguranța și tolerabilitatea la nivel individual.

V. Monitorizarea tratamentului

- Examen imagistic – examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8 - 12 săptămâni în primul an de tratament) și / sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT)
- În cazul apariției efectelor secundare, mai ales a celor autoimune, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv eventuale consulturi interdisciplinare
- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant

Managementul efectelor secundare presupune:

- amânarea sau întreruperea administrării dozelor de avelumab (dacă este necesar)
- consulturi interdisciplinare (endocrinologie, gastroenterologie, pneumologie, neurologie, nefrologie, etc)
- corticoterapia – metilprednisolon 1 - 4 mg/kgc (sau alt corticoid în doza echivalentă terapeutic) este tratamentul de elecție pentru efectele secundare imune cu intensitate medie / mare (CTCAE grd 3 sau 4)
- alte măsuri terapeutice specifice fiecărui efect secundar în parte (antibiotice, imunosupresoare, substituție hormonală, etc)

VII. Situații speciale – populații speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea avelumab la pacienți cu vârstă sub 18 ani nu au fost stabilite.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienți cu insuficiență renală severă sunt insuficiente pentru recomandări privind dozele.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Datele provenite de la pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă sunt insuficiente pentru recomandări privind dozele.

Fertilitatea, sarcina: Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să evite sarcina în timpul administrării avelumabului și trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu avelumab și timp de cel puțin 1 lună de la administrarea ultimei doze de avelumab.



Nu se cunoaște efectul avelumabului asupra fertilității la bărbați și la femei.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă avelumabul se secreta în laptele uman. Având în vedere că se cunoaște faptul că anticorpul poate fi secretat în laptele uman, nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari.

Femeile care alăptează trebuie sfătuite să nu alăpteze în timpul tratamentului și timp de cel puțin 1 lună de la administrarea ultimei doze, din cauza potențialului de apariție a unor reacții adverse grave la copiii alăptați.

VIII. Criterii de întrerupere a tratamentului

• Progresia radiologică asociată cu deteriorare clinică. Medicul curant poate aprecia ca fiind oportun să continue tratamentul cu avelumab în prezența progresiei radiologice la pacienți care nu prezintă deteriorare clinică definită astfel:

- apariția unor simptome noi sau agravarea celor preexistente
- alterarea statusului de performanță timp de mai mult de două săptămâni
- necesitatea terapiei de urgență, de susținere a funcțiilor vitale

- Toxicitate intolerabilă
- Decizia medicului sau a pacientului

IX. Prescriptori

Medici din specialitatea oncologie medicală.”

DETM consideră că asocierea medicamentelor cu DCI AVELUMABUM și AXITINIBUM DC BAVENCIO 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă și Inlyta comprimate filmate respectă prevederile legislative privind definiția comparatorului. Ca urmare, calculul costului terapiei a fost efectuat față de acest comparator.

Tabelul nr. 2 – Calculul costurilor terapiei

DCI	DC	Ambalaj	PAM/ambalaj (lei)	PAM/UT (lei)
NIVOLUMABUM	OPDIVO 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă	Cutie x 1 fl. (120 mg)	6531,66	6531,66
CABOZANTINIBUM	CABOMETYX comprimate filmate	Fl x 30 comprimate filmate	20874,72	695,824
AVELUMABUM	BAVENCIO concentrat pentru soluție perfuzabilă	1 flacon x 10 ml conc. pt. sol. perf	4.434,17	4.434,17
AXITINIBUM	Inlyta comprimate filmate 5 mg	Cutie cu blist. Al/Al x 56 comprimate filmate	15426,82	275,47



Calculul costului terapiei cu CABOMETYX:

Conform RCP: 40 mg o dată pe zi

Cost tratament 1 an: $365 \times 695,824 = 253.975,76$ lei

Cost tratament 3 ani: $253975,76 \times 3 = 761.927,28$ lei

Calculul costului terapiei cu DC OPDIVO 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

Conform RCP: 240 mg la fiecare 2 săptămâni sau nivolumab 480 mg la fiecare 4 săptămâni.

Cost tratament 1 an: $(52 \text{ săptămâni} / 2) 26 \text{ de administrări} \times 6531,66 \times 2 = 339.646,32$ lei.

Cost tratament 3 ani: $339646,32 \times 3 = 1.018.938,96$ lei.

Cost asociere Opdivo+Cabometyx = $339.646,32 + 253.975,76 = 593.622,08$ lei/an

Cost asociere Opdivo+Cabometyx = $593.622,08 \times 5 = 2.968.110,4$ lei/5 ani

Calculul costului terapiei cu BAVENCIO 20 mg/ml

Conform Protocol: 800 mg la interval de 2 săptămâni

Cost tratament 1 an: $(52 \text{ săptămâni} / 2) 26 \text{ de administrări} \times 4.434,17 \times 4 = 461.153,68$ lei

Cost tratament 3 ani: $461.153,68 \times 3 = 1.383.461,04$ lei.

Calculul costului terapiei cu Inlyta comprimate filmate 5 mg

Conform Protocol: axitinib este de 5 mg, administrată pe cale orală, de două ori pe zi

Cost tratament 1 an: $365 \times 275,47 \times 2 = 201.093,1$ lei

Cost tratament 3 ani: $201093,1 \times 3 = 603.279,3$ lei.

Cost asociere **Bavencio+ Inlyta** = $461.153,68 + 201.093,1 = 662.246,78$ lei/an

Cost asociere Bavencio+ Inlyta = $662.246,78 \times 5 = 3.311.233,9$ lei/ 5 ani

Tabelul nr. 3 Diferența de preț/an

	Total lei/an	% diferență
Cost asociere Opdivo+Cabometyx	593.622,08	-10,36
Cost asociere Bavencio+ Inlyta	662.246,78	

Din calculul costului terapiei se observă că asocierea DC OPDIVO 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă cu CABOMETYX comprimate filmate generează **economii în medie de 10,36 %** față de comparatorul validat, rezultând un impact bugetar negativ.



5. PUNCTAJUL OBȚINUT

Tabelul nr. 4 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
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	
3.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, compensate în 8 - 13 state membre ale UE și Marea Britanie	20
3.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație sau combinații în doză fixă a DCI-urilor deja compensate, 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; (ii) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă; (iii) dovada notificării la ANMDMR a derulării unui studiu nonintervențional pentru colectarea de date reale pentru indicația depusă.	45*
4. Costurile terapiei	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care generează mai mult de 5% economii față de comparator, per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea calculului	30
TOTAL	95

*) Cele 45 de puncte substituie punctajul acordat pentru rapoartele autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Franța (HAS), Marea Britanie (NICE/SMC) și Germania (IQWiG/G-BA) descrise la pct. 1 și 2 ale tabelului.

6. CONCLUZIE

Punctajul obținut în urma evaluării este de 95, dar Conform OMS 1353/2020, ce modifică și completează OMS 861/2014, Anexa nr.1, art.1, lit.c), „**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 O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI NIVOLUMABUM și DC OPDIVO 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, în asociere cu cabozantinib este indicat pentru tratamentul de primă linie al carcinomului renal avansat, la adulți, întrunește criteriile de **includere condiționată** 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.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI NIVOLUMABUM și DC OPDIVO 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă** pentru indicația terapeutică „OPDIVO în asociere cu cabozantinib este indicat pentru tratamentul de primă linie al carcinomului renal avansat, la adulți”.

Referințe bibliografice:

1. RCP Opdivo/Nivolumabum (https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2022/20220425155373/anx_155373_ro.pdf)
2. Raport HAS (https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT_19281_OPDIVO_PIC_EI_AvisD%C3%A9f_CT19281.pdf)
3. Raport NICE ([Nivolumab with cabozantinib for untreated advanced renal cell carcinoma \(terminated appraisal\) \(nice.org.uk\)](https://www.nice.org.uk/technology/TA252/sections/1-1))
4. Raport SMC (<https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6332/cabozantinib-cabometyx-abbreviated-final-sept-2021-for-website.pdf>)
5. Raport/Adendum IQWiG (https://www.iqwiq.de/download/a21-119_cabozantinib_addendum-zum-auftrag-a21-49_v1-0.pdf)
6. Raport IQWiG (https://www.iqwiq.de/download/a21-119_cabozantinib_addendum-zum-auftrag-a21-49_v1-0.pdf)
7. Decizie G-BA (https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5068/2021-10-21_AM-RL-XII_Cabozantinib_D-677_BAnz.pdf)
8. RCP (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220929156882/anx_156882_ro.pdf)
9. RCP Bavencio/Avelumabum (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220106154099/anx_154099_ro.pdf)
10. RCP Inlyta/ Axitinibum (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220921156982/anx_156982_ro.pdf)
11. EPAR Opdivo (https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-003985-ii-0107-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
12. Recomandări ghidurile ESMO (<https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2819%2931157-3>)
13. ORDIN Nr. 564/499/2021 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute 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, și a normelor metodologice privind implementarea acestora, Publicat în M.Of. Nr. 1.222 bis/20.12.2022
14. HOTĂRÂRE Nr. 720 Republicată*) din 9 iulie 2008 pentru aprobarea Listei 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, Publicată în M.Of. Nr. 1.267/29.12.2022
15. ORDIN Nr. 861 din 23 iulie 2014 pentru aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentației care trebuie depusă de solicitanți, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicațiilor, neinclusiunea sau excluderea medicamentelor în/din 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, precum și a căilor de atac, Publicat în M.Of. Nr. 687/31.07.2020
16. ORDIN Nr. 443 din 23 februarie 2022 pentru aprobarea prețurilor maxime ale medicamentelor de uz uman, valabile în România, care pot fi utilizate/comercializate de către deținătorii de autorizație de punere pe piață a medicamentelor sau reprezentanții acestora, distribuitorii angro și furnizorii de servicii medicale și medicamente pentru acele medicamente care fac obiectul unei relații contractuale cu Ministerul Sănătății, casele de asigurări de sănătate și/sau direcțiile de sănătate publică județene și a municipiului București, cuprinse în Catalogul național al prețurilor medicamentelor autorizate de punere pe piață în România, a prețurilor de referință generice și a prețurilor de referință inovative, Publicat în M.Of. Nr. 1.248/23.12.2022

Raport finalizat la data de: 23.02.2023

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu