



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: CABOZANTINIBUM

**INDICAȚIA: TRATAMENTUL CARCINOMULUI CELULAR RENAL (CCR) ÎN STADIUL AVANSAT,
LA ADULȚI CARE AU URMAT ANTERIOR O TERAPIE ȚINTITĂ ASUPRA FACTORULUI DE
CREȘTERE AL ENDOTELIULUI VASCULAR (FCEV)**

Data depunerii dosarului	19.03.2018
Număr dosar	1675

PUNCTAJ: 72





1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Cabozantinibum
1.2. DC: Cabometyx 20 mg, 40 mg, 60 mg comprimate filmate
1.3. Cod ATC: L01XE26
1.4. Data eliberării APP: 09 septembrie 2016
1.5. Deținătorul APP: IPSEN PHARMA reprezentată prin IPSEN PHARMA ROMÂNIA
1.6. Tip DCI: nou
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	Comprimate filmate
Concentrația	20 mg, 40 mg, 60 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	Cutie x 1 flacon din PEID cu 30 comprimate filmate

- 1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 1468 din 21 noiembrie 2018

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	25 787,94 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	859,598 lei

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului conform RCP
Cabometyx 20 mg, 40 mg, 60 mg comprimate filmate este indicat în tratamentul carcinomului celular renal (CCR), în stadiu avansat, la adulți care au urmat anterior o terapie țintită asupra factorului de creștere al endoteliului vascular (FCEV).	<ul style="list-style-type: none">➤ 60 mg o dată pe zi;➤ când este necesară reducerea dozei, se recomandă scăderea până la o doză de 40 mg pe zi, iar apoi până la 20 mg pe zi;➤ se recomandă scăderi ale dozelor pentru evenimente care, dacă persistă, ar putea deveni grave sau intolerabile.	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.

- Pacienți vârstnici (cu vârstă de 65 de ani și peste): Nu este recomandată nicio ajustare specifică a dozei pentru utilizarea cabozantinibului la persoanele vârstnice.



- **Insuficiență renală:** Cabozantinibum trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Nu este recomandat pentru utilizare la pacienții cu insuficiență renală severă, deoarece siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite la această grupă de pacienți.
- **Insuficiența 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 Cabozantinibum 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 cabozantinibilului la copii și adolescenți cu vârstă mai mică de 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu există date disponibile.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR) - HAS

Cabometyx a fost evaluată de către Comisia de Transparență din cadrul HAS, iar raportul de evaluare a fost publicat în data de 11 ianuarie 2017.

Comitetul a concluzionat că:

- **Beneficiul terapeutic estimat (SMR)** adus de Cabometyx este **important** doar în tratamentul carcinomului renal cu celule clare sau contingent de celule clare, în stadiu avansat, după eșecul terapiei anti-VEGF anterioare.
- Cabometyx a demonstrat un beneficiu terapeutic adițional moderat (ASMR III) comparativ cu Everolimus, la pacienții adulți cu carcinom renal cu celule clare sau cu un contingent de celule clare, avansat sau metastatic care au fost tratați anterior cu terapie anti-VEGF, în același mod ca și medicamentul Opdivo.
- Comisia de Transparență a dat aviz favorabil pentru utilizarea în spital și pentru includerea Cabometyx în sistemul de compensare.

Experții au concluzionat că **comparatorii relevanți** pentru practica clinică din Franța sunt: Afinitor (Everolimus), Inlyta (Axitinib), Opdivo (Nivolumab).

Poziția în strategia terapeutică

Cabometyx este un tratament de linia a doua a carcinomului renal cu celule clare, în stadiu avansat, după eșecul terapiei anterioare cu inhibitor de tirozin kinază anti-VEGF. Superioritatea sa a fost stabilită față de o alternativă disponibilă (everolimus) în ceea ce privește supraviețuirea fără progresia bolii și supraviețuirea globală. În conformitate cu recomandările AFU, ESMO și NCCN, cabozantinibum este, de asemenea, o opțiune terapeutică preferențială în această etapă a bolii. Pe de altă parte, în absența datelor comparative nu se poate stabili poziția acestuia față de nivolumab.

Populația țintă

Populația țintă pentru Cabometyx este reprezentată de pacienții cu carcinom renal, tip histologic cu celule clare în stadiu avansat (local avansat și/sau metastatic) după eșecul terapiei de primă linie cu anti-VEGF.

În total, populația țintă pentru Cabometyx în această indicație în Franța este estimată la 3000 – 4200 pacienți pe an.



2.2 ETM bazată pe cost-eficacitate - NICE

Cabometyx a fost evaluată de către National Institute for Health and Care Excellence, iar raportul a fost publicat în data de 09 august 2017 .

În raportul NICE TA 463 medicamentul cabozantinibum este recomandat de Institutul Britanic pentru Excelență Clinică ca opțiune terapeutică pentru tratamentul carcinomului celular renal (CCR), în stadiu avansat, la adulți care au urmat anterior o terapie țintită asupra factorului de creștere al endoteliului vascular, dacă compania oferă discount-ul negociat în schema de acces pentru pacienți.

La populația cu intenție de tratament din cadrul studiului METEOR, supraviețuirea fără progresie și supraviețuirea globală au fost semnificativ statistic îmbunătățite cu cabozantinibum comparativ cu everolimus.

2.3. ETM bazată pe cost-eficacitate - SMC

Cabometyx a fost evaluat de către The Scottish Medicines Consortium (SMC), iar raportul (1234/17) a fost publicat în data de 05 mai 2017.

Cabometyx este acceptat pentru utilizarea în cadrul NHS Scoția pentru tratamentul pentru tratamentul carcinomului celular renal (CCR), în stadiu avansat, la adulți care au urmat anterior o terapie țintită asupra factorului de creștere al endoteliului vascular.

A fost demonstrată o îmbunătățire semnificativă statistic în supraviețuirea fără progresie (SFP) pentru Cabozantinibum, comparativ cu un inhibitor selectiv al mTOR (mammalian target of rapamycin), la pacienții cu carcinom renal cu celule clare, în stadiu avansat sau metastatic , care au urmat anterior cel puțin o terapie țintită împotriva VEGF.

Experții au concluzionat că comparatorii relevanți pentru practica clinică din Scoția sunt: Nivolumab, Axitinib , Everolimus.

2.4 ETM bazată pe cost-eficacitate – IQWiG

În conformitate cu §35a din Codul Social (SGB) Cartea V, Comisia Federală Comună (GBA) a cerut Institutului pentru Calitate și Eficiență în Ocrotirea Sănătății (IQWiG) să evalueze beneficiului medicamentului cabozantinibum. Evaluarea a fost efectuată pe baza unui dosar întocmit de compania farmaceutică IPSEN Pharma . Dosarul a fost transmis IQWiG la data de 16 Octombrie 2017.

Medicamentul cabozantinibum a fost evaluat de autoritățile competente din Germania în vederea determinării beneficiului terapeutic adițional față de comparatorul relevant pentru practica clinică, la adulti cu carcinom celular renal în stadiu avansat, dupa terapie anterioara țintită asupra factorului de crestere endotelial vascular .

Analiza gradului de probabilitate și amploarea beneficiului terapeutic suplimentar prezentat de versus comparatorul potrivit în practica clinică din Germania a indicat următoarele:

- se observă pentru parametrul supraviețuire globală un indiciu privind un beneficiu suplimentar considerabil;



- există un indiciu privind o deteriorare considerabil mai mare ca urmare a efectelor secundare grave/severe (AE severe [CTCAE – Grad ≥ 3]);
- se observa în categoria efectelor secundare non-grave/non-severe mai multe indicii atât privind o deteriorare mai mare cât și mai mică pentru Cabozantinib. Datorită deteriorărilor mai mari în urma efectelor secundare grave/severe, amplitudinea globală a beneficiului suplimentar va fi scăzută la minora.

În concluzie, există pentru pacienții cu carcinom cu celule renale în stadiu avansat după terapie anterioară țintită asupra factorului de creștere endotelial vascular **un indiciu privind un beneficiu suplimentar minor al Cabozantinib fata de Everolimus.**

Rezultatul evaluării beneficiului suplimentar al Cabozantinibum în comparație cu Everolimus este prezentat succint mai jos:

Tabelul 3: Cabozantinib - Probabilitatea și amplitudinea beneficiului suplimentar

Indicație	Terapie comparativă adecvată	Probabilitate și amplitudinea beneficiului suplimentar
Adulți cu carcinom renal în stadiu avansat după terapie anterioară țintită asupra factorului de creștere endotelial vascular	Nivolumab sau Everolimus	Indiciu privind un beneficiu suplimentar ce nu poate fi cuantificat
a: Se prezintă terapia comparativă adecvată stabilită de către comitetul federal. În cazul în care societatea farmaceutică în baza stabilirii terapiei comparative adecvate prin Comitetul Federal a putut alege din mai multe alternative o terapie comparativă, alegerea corespunzătoare a societății farmaceutice este marcată cu litere îngroșate a: În studiile relevante au fost incluși pacienți cu carcinom renal cu celule clare, cu metastaze, cu un scor ECOG-PS de 0 sau 1. Rămâne neclar dacă efectele observate ar putea fi transferate la pacienți cu un scor ECOG-PS ≥ 2 , cu carcinom renal cu celule non-clare sau fără metastaze. ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Comitetul federal comun; pU: societate farmaceutică, VEGF: factor de creștere endotelial vascular		

Procedura pentru obținerea unei declarații globale privind beneficiul suplimentar reprezintă o propunere a IQWiG. G-BA va decide cu privire la beneficiile suplimentare.

2.5 ETM bazată pe cost-eficacitate - G-BA

Comitetul Federal nu a publicat pe site-ul oficial rezoluția pentru medicamentul Cabozantinibum dar conform declarației pe propria răspundere depusă de compania IPSEN Pharma SAS, acest produs este compensat în Germania.

3 . RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN TARILE UNIUNII EUROPENE

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că Cabozantinibum, este rambursat în 19 state membre ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Republica Cehă, Cipru, Danemarca, Estonia, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Italia, Irlanda, Luxemburg, , Olanda, Polonia, Regatul Unit al Marii Britanii, Slovenia, Spania, Suedia.



4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, generice care nu au DCI compensată în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, 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 12 luni

Obiectivul tratamentului carcinomului renal avansat sau metastazic este îmbunătățirea supraviețuirii generale și a calității vieții. Tratamentul carcinomului renal în stadiul metastatic se bazează pe criteriile de prognostic definite de clasificarea Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC). Scorul MSKCC este folosit în aprecierea prognosticului în stadiul avansat de boală. Pacienții sunt clasificați în funcție de prezența sau nu a factorilor de risc: statusul de performanță Karnofsky (PS) < 80%, Hemoglobina < limita inferioară a valorilor normale (11,5g la F și 13 g la B), timpul mai mic de un an de la diagnostic la începutul tratamentului de primă linie, calciu corectat peste limita superioară a valorilor normale (10 mg/dL), trombocitele mai mari decât limita superioară a valorilor normale, neutrofilele mai mari decât limita superioară a valorilor normale. Conform acestor criterii, pacienții sunt clasificați în 3 categorii: prognostic bun (0 criterii prezente), prognostic intermediar (1 sau 2 criterii) și prognostic slab (≥ 3 criterii).

La pacienții cu metastaze, rata de supraviețuire la 5 ani este estimată la 41% în cazul unui prognostic bun, 18% pentru un prognostic intermediar și 8% pentru un prognostic slab [1].

De la apariția terapiilor țintite, mediana supraviețuirii în cazul diagnosticului de carcinom renal metastatic este estimată la 40 de luni [2][5].

4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, generice care nu au DCI compensată în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică pentru care tratamentul crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni.

Eficacitatea și tolerabilitatea Cabozantinibum în tratamentul carcinomului celular renal (CCR), în stadiu avansat, la adulți care au urmat anterior o terapie țintită asupra factorului de creștere al endoteliului vascular, au fost evaluate în principal în cadrul unui studiu deschis de fază III, randomizat, comparativ versus everolimus (Studiul METEOR). Acesta a inclus 650 pacienți cu carcinom renal cu celule clare sau cu un contingent de celule clare (ccCCR) avansat sau metastatic și care au primit cel puțin un tratament cu ITK anti- VEGFR.

Conform analizei efectuată în cadrul raportului HAS, la sfârșitul perioadei minime de urmărire de 10,7 luni, mediana supraviețuirii fără progresia bolii evaluată la primii 375 pacienți înrolați (criteriul de evaluare principal) a fost de 7,4 luni în grupul de tratament cu cabozantinib și de 3,8 luni în grupul de tratament cu everolimus ($p < 0,001$) sau un avantaj absolut de 3,6 luni în favoarea cabozantinib: HR=0,59, 95% IC = [0,46; 0,76]. Rata răspunsului obiectiv a fost mai mare în grupul de tratament cu cabozantinib comparativ cu grupul de tratament cu everolimus: 17% față de 7% ($p < 0,001$). Nu s-au constatat diferențe în ceea ce privește calitatea vieții (evaluate prin chestionarele EQ-5D-5L și FKS-19).

În același raport se precizează că se așteaptă ca CABOMETYX să aibă un impact asupra morbidității și mortalității, pe baza datelor disponibile care arată superioritatea cabozantinibum față de everolimus în ceea ce privește supraviețuirea fără progresia bolii și supraviețuirea globală în cadrul unui singur studiu de fază III. Pe de altă parte, nu există date care să evidențieze un impact pozitiv al CABOMETYX asupra calității vieții.



Conform analizei efectuată în cadrul raportului NICE, se menționează că la populația cu intenție de tratament din cadrul studiului METEOR, supraviețuirea fără progresie și supraviețuirea globală au fost semnificativ statistic îmbunătățite cu cabozantinib comparativ cu everolimus.

În cadrul raportul publicat de SMC se precizează că a fost demonstrată o îmbunătățire semnificativă statistic în SFP (supraviețuirea fără progresie) pentru Cabozantinib, comparativ cu un inhibitor selectiv al mTOR (mammalian target of rapamycin), la pacienții cu carcinom renal cu celule clare, în stadiu avansat sau metastatic, care au urmat anterior cel puțin o terapie țintită împotriva VEGF.

În cadrul raportului IQWIG se atestă că pentru parametrul supraviețuire globală se observă un avantaj statistic semnificativ pentru Cabozantinib față de Everolimus.

Conform recomandărilor ghidului clinic al Societății Europene de Oncologie Medicală (ESMO), revizuit în 2019, după eșecul inhibitorilor tirozin kinazei, terapia standard de linia a doua la pacienții cu carcinom celular renal avansat include nivolumab (OPDIVO) și cabozantinib (Cabometyx). În ghidul ESMO se menționează că nivolumab și cabozantinib au crescut supraviețuirea globală și SFP (cabozantinib) comparativ cu everolimus [3]. Everolimus, axitinib și combinația levantinib și everolimus pot fi de asemenea recomandate ca opțiuni terapeutice în a doua linie de tratament.

Conform O.MS/CNAS 1301/500/2008 actualizat, nivolumab (OPDIVO) este aprobat pentru tratamentul carcinomului renal avansat după terapie anterioară, la pacienții adulți în România. Astfel DCI Cabozantinib nu este singura alternativă terapeutică pentru tratamentul carcinomului celular renal în stadiu avansat, la adulți care au urmat anterior o terapie țintită asupra factorului de creștere al endoteliului vascular.

4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, generice care nu au DCI compensată în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, pentru tratamentul bolilor rare 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

În conformitate cu definiția adoptată de EMA un medicament este destinat tratamentului unei boli rare (destinație orfană) "dacă este utilizat pentru tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni 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 [...]". Și ordinul 861/2014 cu completările și modificările ulterioare, definește "DCI pentru boli rare – [...] DCI care nu au avut statut de medicamente orfane utilizate pentru tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni 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". În plus, pentru aceste boli nu există nicio metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu semnificativ celor care suferă de această afecțiune.

Conform site-ului www.orphanet.com, portalul de referință în Europa pentru bolile rare și medicamentele orfane, portal finanțat inclusiv de Uniunea Europeană, **Carcinomul renal cu celule clare este inclus pe lista bolilor rare.**

Link-ul către ultimul raport (Lista bolilor rare, Carcinomul renal cu celule clare - pag.37) întocmit de orphanet: https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/List_of_rare_diseases_in_alphabetical_order.pdf. În acest raport, ca și în clasificarea disponibilă la https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search_Simple.php?Ing=EN, Carcinomul renal cu celule clare este clasificat ca și boală rară având alocat numărul **ORPHA:319276 Clear cell renal carcinoma/ Clear cell renal cell adenocarcinoma.**



Conform datelor din literatura de specialitate, forma cea mai frecventă este carcinomul cu celule renale (adenocarcinomul), iar cea mai frecventă formă histologică este carcinomul renal cu celule clare, care reprezintă aproximativ 75%-85% din cazuri; alte forme sunt reprezentate de carcinomul papilar (cromofilic < 15% din cazuri), carcinomul cromofob (<5% din cazuri), oncocitoamele renale, carcinomul ductului colector.

5. PUNCTAJ OBȚINUT

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. HAS – BT 1-Beneficiu terapeutic important în indicația evaluată	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. NICE - recomandă rambursarea fără restricții față de RCP 2.2. SMC - recomandă rambursarea fără restricții față de RCP	15
2.3. IQWiG – indiciu de beneficiu adițional minor față de comparator 2.4. G-BA – nu a fost publicat raportul	7
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 19 țări	25
4. Stadiul evolutiv al patologiei	
4.1.DCI-uri noi 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 12 luni	0
4.2.DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică pentru care tratamentul crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni	0
4.3. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai multe 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	10
TOTAL PUNCTAJ	72 puncte

6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI **cabozantinibum** **întrunește punctajul de admitere 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.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI cabozantinibum pentru indicația: „*tratamentul carcinomului celular renal (CCR), în stadiu avansat, la adulți care au urmat anterior o terapie țintită asupra factorului de creștere al endoteliului vascular (FCEV)*„.



8. REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. American Cancer Society- <http://www.cancer.org/cancer/kidneycancer/detailedguide/kidney-cancer-adult-survival-rates>;
2. Thuret R, Maurinc C, Suna M et al. Traitement du carcinome rénal métastatique. Progrès en Urologie 2011 ; 21 : 233- 44;
3. Escudier B. Et al., *Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*, Annals of Oncology 0: 1–15, 2019 doi:10.1093/annonc/mdz056 Published online 21 February 2019;
4. Rezumatul Caracteristicilor Produsului, *Cabometyx 20 mg, 40 mg, 60 mg comprimate filmate*;
5. Haute Autorité de Santé, Commission de la Transparence, *Cabometyx 20 mg, 40 mg, 60 mg, comprimé pellicule*, Avis 11 January 2017;
6. Scottish Medicines Consortium, *Cabozantinib 20 mg, 40 mg and 60 mg, film – coated tablets (Cabometyx)* , SMC no. 1234/17, published în May 5th 2017;
7. National Institute for Health and Care Excellence, Technology appraisal guidance, *Cabozantinib for previously treated advanced renal cell carcinoma*, TA 463 published on August 9th 2017;
8. IQWiG, *Cabozantinib (renal cell carcinoma) – Benefit assessment according to § 35a Social Code Book V, A17-56*, version 1.0, 11 January 2018.

Șef DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu