

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: CABOZANTINIBUM

INDICAȚIE: *indicat ca monoterapie pentru carcinomul cu celule renale (CCR) în stadiu avansat ca tratament de primă linie la pacienții adulți netratați anterior, cu risc intermediar sau crescut/nefavorabil*

Data depunerii dosarului

24.05.2021

Numărul dosarului

9990

PUNCTAJ: 65



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: 9 septembrie 2016

1.5. Deținătorul de APP: Ipsen Pharma, Franța

1.6. Tip DCI: DCI cunoscut cu indicație terapeutică nouă

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

Forma farmaceutică	comprimat filmat
Concentrație	20 mg; 40 mg; 60 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	Flacon din PEÎD cu sistem de închidere din polipropilenă, securizat pentru copii și trei plicuri cu gel de siliciu ca și desicant și manșon de poliester. Fiecare flacon conține 30 de comprimate filmate.

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 1165 din 24.06.2020 :

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	22880.84 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	762,695 lei

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicația terapeutică : CABOMETYX este indicat ca monoterapie pentru carcinomul cu celule renale (CCR) în stadiu avansat, ca tratament de primă linie la pacienții adulți netratați anterior, cu risc intermediar sau crescut/nefavorabil.

Doza recomandată și durata tratamentului : CABOMETYX ca monoterapie

Pentru CCR 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 de CABOMETYX. 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 destinat administrării orale. 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.

Grupuri speciale de pacienți

Vârstnici

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

Rasă

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 există date disponibile.

2.EVALUĂRI INTERNAȚIONALE

2.1. ETM bazată pe evaluarea beneficiului terapeutic – HAS

HAS a acordat **aviz nefavorabil** rambursării CABOMETYX (avizul Comitetului de Transparență din 27 februarie 2019) pentru indicația: monoterapie pentru carcinomul cu celule renale (CCR) în stadiu avansat, în tratamentul de primă linie la pacienții adulți netratați anterior, cu risc intermediar sau crescut/nefavorabil, considerând că beneficiul terapeutic al acestui tratament este unul **insuficient**, datorită incertitudinilor solide referitoare la demonstrarea eficacității tratamentului, având în vedere numeroasele limitări metodologice identificate în studiul pivot (faza II realizat în mod deschis, risc de eroare unilaterală consimțită de 12%, de aproape 5 ori mai mare decât pragul general

acceptat pentru o analiză principală efectuată de investigator folosind reguli de cenzură neconforme cu recomandările).

Ținând cont de:

- demonstrarea superiorității cabozantinib față de sunitinib în termeni de supraviețuire fără progresie, cu un câștig absolut modest (+ 2,6 luni, HR = 0,66; 95% CI [0,46; 0,95]; p = 0,0012) și de relevanța clinică discutabilă în absența unei diferențe în ceea ce privește supraviețuirea globală (obiectivul final secundar),
 - contextul de incertitudine majoră cu privire la această demonstrație având în vedere multiplele deficiențe metodologice ale studiului pivot (faza II realizată ca studiu deschis, risc de eroare unilaterală consimțită de 12%, de aproape 5 ori peste pragul general acceptat, cu o analiză primară efectuată de anchetator folosind reguli de cenzură neconforme cu recomandările),
 - și lipsa avantajului comparativ cu sunitinib în ceea ce privește toleranța sau calitatea vieții,
- Comitetul consideră că utilizarea tratamentului cu sunitinib sau alternativele la cabozantinib ar trebui favorizate. Prin urmare, CABOMETYX nu are loc în strategia terapeutică pentru pacienții cu carcinom renal avansat cu risc intermediar sau ridicat și netratat anterior.

2.2. ETM bazată pe cost-eficacitate

2.2.1. NICE

Ghidul de evaluare al tehnologiei publicat la data de 3 octombrie 2018 **recomandă tratamentul** cu cabozantinib pentru adulții cu carcinom cu celule renale avansat netratat anterior, care prezintă un risc intermediar sau nefavorabil, așa cum este definit de criteriile Consorțiului Internațional al Bazei de date pentru carcinomul renal metastatic, numai în cazul în care compania furnizează tratamentul cu cabozantinib **conform acordului comercial**.

Comisia face această recomandare având în vedere următoarele:

- Tratamentul actual pentru carcinomul renal avansat netratat anterior este pazopanib sau sunitinib;
- Dovezile din studiile clinice arată că cabozantinib prelungește timpul până la progresia bolii comparativ cu tratamentul actual. Însă, dovezile cu privire la faptul că cabozantinib crește durata de viață a pacienților sunt mai puțin sigure. În aparență tratamentul este cel puțin la fel de eficient ca tratamentul actual, dar nu este clar dacă oferă beneficii suplimentare;

- Estimările cost-eficacitate pentru cabozantinib comparativ cu tratamentul actual sunt incerte. Acest lucru se datorează faptului că nu există suficiente dovezi disponibile pentru a estima durata de viață a acestor pacienți, iar costurile și beneficiile tratamentelor după cabozantinib nu le reflectă pe deplin pe cele din NHS. Estimările cost-eficacitate se încadrează în intervalul pe care NICE îl consideră de obicei o utilizare rentabilă a resurselor NHS, ținând cont de estimările incerte. Prin urmare, cabozantinib este recomandat ca o opțiune pentru tratarea carcinomului renal avansat în cadrul NHS.

2.2.2. SMC

La data de 11 ianuarie 2019, SMC a publicat următoarea decizie: cabozantinib (Cabometyx®) **nu este recomandat pentru utilizare** în cadrul NHS Scotland, pentru indicația: carcinom cu celule renale avansat (CCR) la pacienții adulți naivi la tratament, cu risc mediu sau nefavorabil.

Într-un studiu de fază II, realizat cu pacienți adulți naivi la tratament, cu CCR avansat cu risc intermediar sau nefavorabil, așa cum este definit de categoriile de grup de risc ale Consorțiului Internațional de date privind CCR metastatic, cabozantinib a fost superior unui alt inhibitor al tirozin kinazei pentru supraviețuirea fără progresia bolii.

Compania care a depus solicitarea de evaluare nu a prezentat o analiză economică suficient de solidă pentru a putea obține o decizie pozitivă din partea SMC.

Această decizie ia în considerare punctele de vedere emise la ședința organizației PACE (Implicarea Pacientului și a Clinicianului).

2.2.3. IQWiG

Concluziile raportului de evaluare emis de IQWiG la data de 13 septembrie 2018 sunt prezentate în tabelul nr.1 de mai jos.

Tabel nr.1. Cabozantinib - probabilitatea și amploarea beneficiului suplimentar

Indicație	Terapia comparativă adecvată (ACT)	Probabilitatea și amploarea beneficiului suplimentar
Adulți netratați anterior cu carcinom renal avansat și risc moderat (1-2 factori de risc conform criteriilor IMDC) ^b	Bevacizumab + interferon alfa-2a sau pazopanib sau sunitinib ^a	Pacienți cu status MET-IHC pozitiv: ♣ Indiciu de beneficiu suplimentar necuantificabil Pacienți cu status MET-IHC negativ: ♣ Beneficii suplimentare nedemonstrate
Adulți netratați cu carcinom renal avansat și risc crescut (≥ 3 factori de risc conform criteriilor IMDC) ^c	Temsirolimus	Beneficiul suplimentar nu este dovedit

a: Selecția terapiei comparative adecvate realizată de companie pe baza specificațiilor G-BA ale ACT; b: În evaluarea denumită: „Pacienți cu risc mediu”; c: În evaluarea denumită: „Pacienți cu risc ridicat”; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; Status MET-IHC: starea receptorului factorului de creștere al hepatocitelor imunohistochimice.

2.2.4. G-BA

La data de 6 decembrie 2018 G-BA a emis decizia privind evaluarea beneficiului cabozantinib pentru indicația: tratamentul carcinomului renal avansat (carcinom cu celule renale, CCR) la pacienții adulți netratați anterior cu risc mediu sau ridicat, analizând beneficiul suplimentar al medicamentului în raport cu terapia comparativă.

a) Pacienți adulți cu carcinom renal avansat netratat anterior cu risc mediu (scor IMDC 1-2)

Terapia de comparație adecvată: Bevacizumab în asociere cu Interferon alfa-2a, sau monoterapie cu Pazopanib, sau Sunitinib în monoterapie.

Amploarea și probabilitatea beneficiului suplimentar al cabozantinib față de Sunitinib: **un beneficiu suplimentar nu a fost dovedit.**

b) Pacienți adulți cu carcinom renal avansat netratat anterior cu risc ridicat (scor IMDC ≥ 3)

Terapia de comparație adecvată: Temsirolimus sau Sunitinib

Amploarea și probabilitatea beneficiului suplimentar al cabozantinib față de terapia de comparație adecvată: **un beneficiu suplimentar nu a fost dovedit.**

Generalități. Carcinomul cu celule renale

Carcinomul cu celule renale (CCR) are cea mai mare rată de mortalitate dintre cancerurile genito-urinare, iar incidența CCR are o creștere constantă. Dacă este detectat devreme, CCR este vindecabil prin intervenție chirurgicală, deși o minoritate a pacienților este expusă riscului de recidivă. Creșterea detectării accidentale și îmbătrânirea populației a condus la supravegherea activă ca opțiune pentru pacienții cu masă renală redusă. CCR este eterogen și cuprinde mai multe tipuri de celule histologice cu genetică, biologie și comportament diferite. Identificarea genelor care predispun la sindroamele CCR moștenite a oferit o mare parte din cunoștințele actuale despre baza moleculară a CCR sporadic timpuriu. Multe dintre oncogenele și genele supresoare de tumori care sunt mutante ce conduc la dereglarea căii în CCR, rămân de elucidat. Studiile globale ale numărului de copii, secvențierea genelor, expresia genelor, expresia microARN și metilarea genelor în CCR primar vor contribui la atingerea acestui obiectiv. Istoricul CCR indicat de leziunile precursorare, boala multifocală sau bilaterală, rata de creștere a masei renale reduse sub supraveghere și populațiile cu risc ridicat oferă o perspectivă asupra comportamentului acestor boli. Utilizarea markerilor moleculari pentru detectarea precoce și prognoză necesită mai multă atenție odată cu progresele continue în tehnologiile omice.

Carcinoamele cu celule renale umane apar dintr-o varietate de celule specializate situate de-a lungul lungimii nefronului. CCR este compus din mai multe tipuri de celule histologice. Se consideră că atât CCR cu celule clare, cât și CCR cu celule papilare se formează la nivelul epiteliului tubului proximal. CCR cromofob, oncocitomul și CCR al canalului colector se consideră că se formează la nivelul nefronului distal și, probabil la nivelul epiteliului tubului colector.

Fiecare tip de CCR prezintă diferențe genetice, biologice și evolutive. Cel mai frecvent tip histologic este carcinomul cu celule clare, numit și CCR convențional, care reprezintă 75-80% din totalul CCR. Restul CCR sunt reprezentate de carcinoamele renale papilare (10-15%), cromofobe (5%) și alte forme mai rare, cum ar fi carcinomul de canal colector (<1%). Oncocitoamele reprezintă 3-7% din masele renale, dar sunt invariabil benigne și s-a recomandat excluderea lor din clasificarea CCR.

Carcinoamele cu celule renale sunt clasificate de Orphanet ca reprezentând un grup de boli rare. Carcinomul renal cu celule clare (ccRCC), cel mai frecvent tip de CCR este definit ca fiind o tumoare renală rară care provine din celulele epiteliale tubulare proximale ale cortexului renal, caracterizată histologic prin celule epiteliale maligne cu citoplasmă clară tipică în metodele convenționale de colorare, datorită conținutului ridicat de glicogen și lipide, prezentând un model de creștere imbricat. Manifestările clinice ce pot apărea sunt: hematuria, durerea în flanc, anemia sau, mai rar, o masă abdominală palpabilă.

Recomandările ghidului ESMO pentru prima linie de tratament al carcinomului renal cu celule clare (ccRCC)

Recomandările se referă în principal la histologia celulelor clare, deoarece cele mai multe dintre studiile pivot au fost efectuate pentru acest subtip histologic. În plus, recomandările vor diferi în funcție de stratificarea riscului.

Algoritmul primei linii de tratament sistemic pentru ccRCC este prezentat în figura 1.

În studiile pivot de fază III ce au inclus în majoritate pacienți cu risc redus și intermediar, și-au demonstrat eficacitatea 3 agenți terapeutici cu acțiune țintită asupra factorului de creștere endotelial vascular (VEGF): bevacizumab (combinat cu IFN (interferon)), sunitinib și pazopanib. Toate cele trei medicamente au fost aprobate pe baza dovezilor referitoare la îmbunătățirea supraviețuirii fără progresie (PFS) față de oricare IFN sau placebo. În plus, pazopanib a demonstrat că nu este inferior sunitinibului într-un studiu mare de fază III.

Eficacitatea sunitinibului și a pazopanibului a fost confirmată de studiile clinice realizate, aceste două TKI fiind în prezent cele mai frecvent utilizate tratamente pentru pacienții cu risc redus și mediu. În plus, tivozanib, un inhibitor selectiv al VEGF, a demonstrat că îmbunătățește PFS și rata de răspuns față de sorafenib, în special la pacienții cu risc redus, fiind aprobat de EMA ca tratament de primă linie.

Temsirolimus a fost testat într-un studiu de fază III numai la pacienții cu risc crescut, comparativ cu IFN, demonstrând îmbunătățirea OS (supraviețuirii generale) la această populație de pacienți.

Recent, un studiu mare de fază III a demonstrat superioritatea combinației nivolumab și ipilimumab comparativ cu sunitinib la pacienții cu risc mediu și crescut, însă nu și la pacienții cu risc redus.

La populația cu risc mediu și crescut, combinația a îmbunătățit OS, precum și rata de răspuns, cu un nivel ridicat al ratei de răspuns (9,4%). În schimb, atât rata de răspuns și PFS au fost mai mari în cazul terapiei cu sunitinib în grupul cu risc redus.

În plus față de aceste studii mari de fază III, s-a raportat o anumită eficacitate a terapiei cu sorafenib, interleukină-2 în doză mare (IL2) și doză mică de IFN combinat cu bevacizumab; aceste terapii ar trebui să fie luate în considerare ca opțiuni posibile atunci când tratamentele standard nu sunt disponibile. În mod analog, un singur agent IFN- α , nu ar trebui să mai fie considerat ca o opțiune standard.

În cele din urmă, pe baza unui studiu randomizat de fază II, cabozantinib a demonstrat o anumită superioritate față de sunitinib în ceea ce privește PFS și rata de răspuns și a fost aprobat de EMA în primul rând la pacienții cu risc mediu și crescut.

Pe baza datelor recente, s-a demonstrat utilitatea recomandării tratamentului pe baza clasificării riscului [vezi nivelul de dovezi (LoE) în Figura 1].

La pacienții cu risc redus, agenții anti-VEGF ar trebui să reprezinte terapia standard, respectiv sunitinib, pazopanib sau bevacizumab în combinație cu IFN. Tivozanib reprezintă o altă terapie standard atunci când este disponibil. La pacienții cu risc intermediar, combinația nivolumab și ipilimumab reprezintă noua terapie standard. Dacă această combinație nu este disponibilă, agenții anti-VEGF ar trebui recomandați la pacienți cu risc redus, cabozantinib fiind o altă opțiune de tratament pentru această populație de pacienți.

În mod analog, pentru pacienții cu risc crescut, combinația nivolumab și ipilimumab este noua terapie standard. Printre agenții vizați, cabozantinib este o opțiune de tratament atunci când este disponibil. Pentru această populație specifică de pacienți, temsirolimus rămâne o opțiune, precum și TKI (sunitinib sau pazopanib). Cu toate acestea, la anumiți pacienți cu risc crescut și scor ECOG ridicat, ar trebui recomandat numai tratament paliativ.

Actualizări electronice recente pentru Ghidurile de practică clinică ESMO privind carcinomul cu celule renale clare recomandă acum ca tratament de primă linie pentru boala avansată, combinația cabozantinib și nivolumab.

Această recomandare se bazează pe datele din studiul clinic CheckMate 9ER, care este unul din studiile de schimbare a practicii care compară inhibitorul receptorului PD1 al morții celulare programate plus inhibitorii de tirozin kinază (TKI) ai factorului de creștere endotelial vascular (VEFG) versus sunitinib în prima linie de tratament.

Rezultatele au arătat că studiul a îndeplinit obiectivul principal de supraviețuire fără progresia bolii, SFP, cu o mediană de 16,6 luni pentru combinație versus 8,3 luni pentru sunitinib ($p < 0,0001$). A existat și un avantaj semnificativ al supraviețuirii globale, SG, pentru cabozantinib și nivolumab la analiza intermediară (urmărire mediană de 18,1 luni)[(HR) 0,60; Interval de încredere (IC) 95% 0,40-0,89; $p < 0,001$]. De asemenea, ratele de răspuns obținute au favorizat semnificativ combinația (56% față de 27% și HR 0,51, 95% CI 0,41-0,64). Aceste beneficii au fost demonstrate indiferent de subgrupurile de prognostic IMDC și starea biomarkerului receptor-ligand 1 (PD-L1).

Nu au fost identificate evenimente adverse noi (AE), iar profilurile AE au fost în conformitate cu așteptările. O proporție mare de pacienți (56%) au avut reduceri ale dozei de cabozantinib de la 40 mg la 20 mg.

Datele despre calitatea vieții au favorizat combinația cabozantinib și nivolumab.

Nu sunt recomandate comparațiile între studiile clinice în ceea ce privește aceste combinații de primă linie de tratament, cum ar fi axitinib/pembrolizumab sau ipilimumab/nivolumab. Recomandările pentru alternativele de tratament nu s-au schimbat de la eUpdate anterioară.

Sistemul utilizat de Centrul de Cancer Memorial Sloan Kettering (MSKCC) a fost standardul de aur pentru evaluarea riscurilor în timpul tratamentului cu citokine în CCR metastatic (mRCC) și este încă folosit în mod obișnuit. Ulterior, a fost introdusă o selecție suplimentară pe baza scorului Consorțiului Internațional al Bazei de date pentru CCR metastatic (IMDC), care a extins factorii anteriori la un număr total de șase pentru a crește concordanța:

- starea de performanță Karnofsky (PS) < 80%;
- nivelul hemoglobinei sub limita inferioară a normalului;
- timpul de la stabilirea diagnosticului până la debutul tratamentului < 1 an;
- valoarea calcemiei corectate peste limita superioară normală;
- valoarea trombocitelor peste limita superioară normală și
- valoarea neutrofilelor peste limita superioară normală.

O evaluare recentă a acestui model în tratamentul de linia a doua a subliniat valoarea sa predictivă în mRCC tratat anterior (Tabelul nr.2). Interesant este faptul că acest model este aplicabil și pentru liniile următoare de terapie, precum și în histologia celulelor neclare.

Tabelul nr.2. Estimările mediane OS în CCR de linia întâi și a doua conform grupelor de risc IMDC

Numărul factorilor de risc	Categoría de risc	Mediana OS (luni)	
		Prima linie de tratament	A doua linie de tratament
0	favorabil	43,2	35,3
1-2	intermediar	22,5	16,6
3-6	nefavorabil	7,8	5,4

OS – supraviețuirea generală; IMDC, International Metastatic RCC Database Consortium; CCR – carcinom renal celular

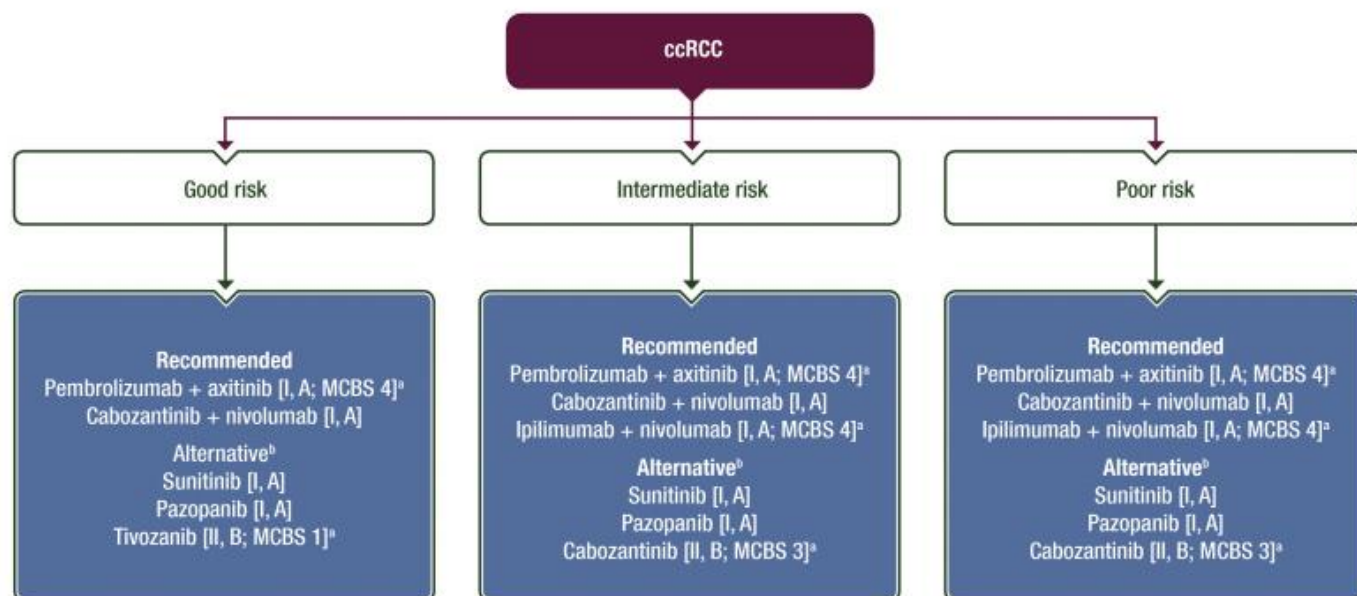


Figura 1. Tratamentul sistemic de primă linie al ccRCC

^aScorurile ESMO-MCBS pentru noile terapii/indicații aprobate de EMA începând cu data de 1 ianuarie 2016. Scorurile au fost calculate de către Grupul de lucru ESMO-MCBS și validate de Comitetul de Ghiduri ESMO; ccRCC – carcinom renal celular cu celule clare; ESMO-MCBS - ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale; MCBS, Magnitude of Clinical Benefit Scale; ^bCând tratamentul recomandat nu e disponibil sau e contraindicat.

Recomandările Ghidurilor National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2021 pentru carcinomul renal cu celule clare sunt prezentate în tabelul de mai jos (tabelul nr.3).

Principiile terapiei sistemice pentru recidivă sau stadiul IV al bolii

Tabelul nr.3. Recomandările NCCN 2021 pentru ccRCC

Terapia de primă linie pentru carcinomul renal cu celule clare

Categoria de risc	Tratamente recomandate	Alternative de tratament	Utile în anumite circumstanțe
Favorabil	-Axitinib + Pembrolizumab (categoria 1) -Cabozantinib + Nivolumab (categoria 1) -Lenvatinib + Pembrolizumab (categoria 1)	-Axitinib + Avelumab -Cabozantinib (categoria 2B) -Ipilimumab + Nivolumab -Pazopanib -Sunitinib	-Supraveghere activă -Axitinib (categoria 2B) -Doză crescută de IL-2 (categ.2B)
Crescut/Intermediar	-Axitinib + Pembrolizumab (categoria 1) -Cabozantinib + Nivolumab (categoria 1) -Ipilimumab + Nivolumab (categoria 1) -Lenvatinib + Pembrolizumab (categoria 1) -Cabozantinib	-Axitinib + Avelumab -Pazopanib -Sunitinib	-Axitinib (categoria 2B) -Doză crescută de IL-2 (categ. 3) -Temozolomid (categoria 3)

Următoarele linii de tratament pentru carcinomul renal cu celule clare

Tratamente recomandate	Alternative de tratament	Terapii utile în anumite circumstanțe
-Cabozantinib (categoria 1) -Lenvatinib + Everolimus (categoria 1) -Nivolumab (categoria 1)	-Axitinib (categoria 1) -Axitinib + Pembrolizumab -Cabozantinib + Nivolumab -Ipilimumab + Nivolumab -Lenvatinib + Pembrolizumab -Pazopanib -Sunitinib -Tivozanib -Axitinib + Avelumab (categoria 3)	-Everolimus -Bevacizumab (categoria 2B) -Doză crescută de IL-2 pentru pacienții selectați (categ. 2B) -Sorafenib (categoria 3) -Temsolimus (categoria 2B)

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

Solicitantul a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI Cabozantinibum este rambursat pentru indicația de la punctul 1.9. în **12** state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie, după cum urmează: Austria, Belgia, Cehia, Finlanda, Germania, Grecia, Italia, Lituania, Luxemburg, Olanda și Suedia.

Studiul clinic CABOSUN de evaluare a eficacității și siguranței CABOMETYX

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.

Studiul clinic CABOSUN a fost un studiu de superioritate, de fază II, randomizat, deschis, care a comparat eficacitatea cabozantinib versus sunitinib în termeni de supraviețuire fără progresie, la pacienții adulți cu carcinom renal cu celule clare (ccCCR) avansat sau metastatic cu risc mediu sau ridicat, conform clasificării IMDC. Studiul a fost realizat în 77 de centre din SUA.

Principalele criterii de includere: pacienți adulți (vârsta ≥ 18 ani), cu carcinom renal local avansat (care nu este eligibil pentru intervenții chirurgicale curative sau radioterapie) sau metastatic, cu risc intermediar (1 sau 2 factori de risc) sau ridicat (≥ 3 factori de risc) conform clasificării IMDC, scor de performanță ECOG cuprins între 0-2, absența tratamentului sistemic anterior pentru ccRCC, absența metastazelor cerebrale active (pacienții cu metastaze

cerebrale tratate și stabile timp de cel puțin 3 luni puteau fi incluși), absența unei intervenții chirurgicale majore în cele 6 săptămâni premergătoare randomizării cu excepția recuperării complete a pacientului după intervenție și absența radioterapiei.

Pacienții au fost randomizați într-un raport de 1: 1 pentru a primi următoarele tratamente:

- cabozantinib 60 mg/zi,
- sunitinib 50 mg pe zi timp de 4 săptămâni în cicluri de 6 săptămâni.

Tratamentul a fost continuat până la progresia radiologică, intoleranță sau retragerea consimțământului. În cazul eșecului tratamentului, schimbarea grupului („cross over”) nu a fost prevăzută în protocol.

Randomizarea a fost stratificată în funcție de prezența metastazelor osoase la includere (da/nu) și categoria IMDC (risc intermediar versus risc ridicat).

Obiectivul principal l-a constituit supraviețuirea fără progresie (SFP), evaluată de anchetatori, definită ca timp între data randomizării și data observării progresiei bolii sau decesul pacientului (toate cauzele combinate). Progresia tumorii a fost evaluată conform criteriilor RECIST V1.1.

Obiectivele secundare: supraviețuirea globală (SG), procentul de răspunsuri obiective complete sau parțiale (PRO), evaluate de investigator. Nu a fost prevăzută nicio analiză a calității vieții în protocol.

Numărul de subiecți necesar a fost calculat pentru a compara SFP între cele 2 grupuri. Analiza principală a fost planificată pentru a demonstra un raport de risc (HR) de 0,67 (corespunzător unei PFS mediane de 8 luni în grupul cu sunitinib și 12 luni în grupul cabozantinib) cu o potență de 85% și un risc α unilateral de 0,12. Un total de 150 de pacienți au trebuit să fie incluși pentru a observa un număr suficient de evenimente (123) pentru analiza SFP.

Din cauza lipsei unei analize realizate de către o comisie independentă și a regulilor de cenzură folosite, această analiză nu a respectat recomandările agențiilor de reglementare (EMA și FDA) pentru obținerea unei Autorizații de Punere pe Piață (APP). Prin urmare, un nou plan de analiză statistică a fost întocmit de către titularul APP în vederea efectuării unor analize suplimentare și inițial neprevăzute în protocol. Aceste date suplimentare au inclus: o analiză retrospectivă realizată de către un comitet independent de revizuire (IRC) a obiectivului principal și analize conform regulilor de cenzură recomandate.

În ceea ce privește obiectivele secundare, nu a fost efectuată nicio ajustare a riscului α legat de analize multiple, prin urmare criteriile secundare sunt considerate descriptive.

Un total de 157 de pacienți au fost randomizați în acest studiu: 79 în grupul cabozantinib și 78 în grupul sunitinib (populația ITT).

Obiectivul primar: SFP evaluată de investigator

În timpul analizei primare după observarea a 123 de evenimente (progresie radiologică sau deces), mediana PFS a fost de 8,2 luni (IC 95% [6,2; 8,8]) în grupul cu cabozantinib și 5,6 luni (IC 95% [3,4; 8,1]) în grupul sunitinib, adică un câștig absolut de 2,9 luni: HR = 0,66, 95% CI [0,46; 0,95]; p = 0,012 (figura 1).

Analizele suplimentare ale obiectivului primar de eficacitate (SFP)

Datele suplimentare folosind regulile de cenzură recomandate de agențiile de reglementare, precum și analiza imaginilor de către un CRI sunt prezentate în tabelul nr.3 de mai jos. Acestea sunt în concordanță cu analiza principală.

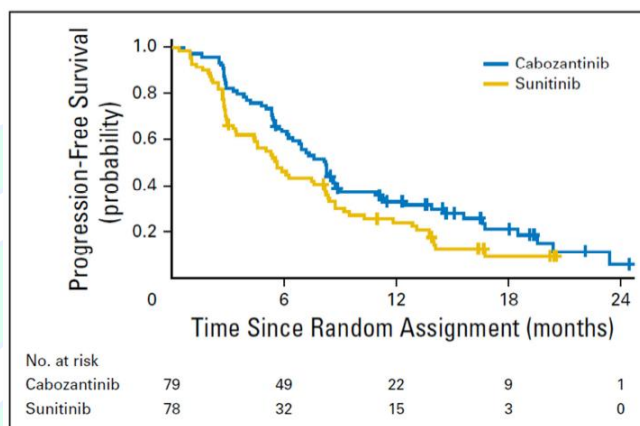


Figura 1. Analiza principală a SFP realizată de investigator (populația ITT)

Tabel nr.3. Analizele suplimentare SFP

	Cabozantinib (N=79)	Sunitinib (N=78)
Supraviețuirea fără progresie (SFP) evaluată retrospectiv de un CRI (reguli de cenzură FDA)		
Mediana SFP (IC 95%), luni	8,6 (6,8; 14,0)	5,3 (3,0; 8,2)
HR (IC 95%), stratificat	0,48 (0,31; 0,74)	
p, test log-rank, bilateral, stratificat	p= 0,0008	
Supraviețuirea fără progresie (SFP) evaluată de investigator (reguli de cenzură FDA)		
Mediana SFP (IC 95%), luni	8,3 (6,5; 12,4)	5,4 (3,4; 8,2)
HR (IC 95%), stratificat	0,56 (0,37; 0,83)	
p, test log-rank, bilateral, stratificat	p= 0,0042	
Supraviețuirea fără progresie (PFS) evaluată retrospectiv de un CRI (reguli de cenzură EMA)		
Mediana SFP (IC 95%), luni	8,6 (6,2; 14,0)	5,3 (3,0; 8,2)
HR (IC 95%), stratificat	0,48 (0,32; 0,73)	
p, test log-rank, bilateral, stratificat	p= 0,0005	

Obiectivele secundare

- Supraviețuirea generală

Rezultatele de la colectarea datelor din iulie 2017 au arătat o supraviețuire globală mediană de 26,6 luni cu cabozantinib, comparativ cu 21,2 luni cu sunitinib (HR 0,80, 95% CI 0,53 până la 1,21, $p=0,29$). Studiul nu a dispus de suficiente date pentru a arăta o diferență între tratamente în supraviețuirea globală, un rezultat secundar. În figura 2 se observă că curbele Kaplan-Meier converg la aproximativ 14 luni, înainte de a se separa din nou la aproximativ 21 de luni. Experții clinici susțin că nu există o explicație clinică pentru acest lucru, dar că poate fi explicat ca un rezultat întâmplător, având în vedere numărul mic de pacienți incluși studiu (157 de pacienți). Prin urmare, nu există dovezi solide care să demonstreze că pacienții care urmează terapia cu cabozantinib trăiesc mai mult decât cei care urmează terapia cu sunitinib.

De asemenea, nu există dovezi solide care să ateste că eficacitatea cabozantinib este diferită în grupurile de pacienți cu risc mediu și cel cu risc crescut. Compania a furnizat date privind supraviețuirea globală în grupurile cu risc crescut și mediu ca răspuns la o solicitare de clarificare din partea ERG (Grupului de examinare al dovezilor). Aceste rezultate au fost incerte, în special pentru grupul cu risc crescut, deoarece numărul de pacienți din fiecare grup a fost mic: 127 de pacienți în grupul cu risc intermediar și 30 de pacienți în grupul cu risc crescut. Prin urmare, nu s-a putut trage nicio concluzie fermă cu privire la eficacitatea cabozantinibului într-un anumit subgrup.

Compania a efectuat o comparație indirectă a tratamentului pentru a compara eficacitatea clinică a cabozantinibului și a pazopanibului. În cazul acestei evaluări, comparațiile indirecte sunt în mod inerent incerte. Acest lucru se datorează faptului că dovezile privind pazopanib au provenit din studiul COMPARZ, care a inclus și pacienți din categoria cu risc favorabil care au un prognostic mai bun decât cei cu boală cu risc mediu sau nefavorabil. Pazopanib și sunitinib pot fi considerate la fel de eficiente din punct de vedere clinic, prin urmare nu este necesară o comparație indirectă de tratament.

- Procentul de răspuns obiectiv

Procente de răspuns obiectiv mai mari au fost observate în grupul cu cabozantinib comparativ cu grupul sunitinib în analizele investigatorilor, precum și în analiza retrospectivă de către IRC. Cu toate acestea, nu a fost observat niciun răspuns complet în analize de către IRC, indiferent de grupul de tratament.

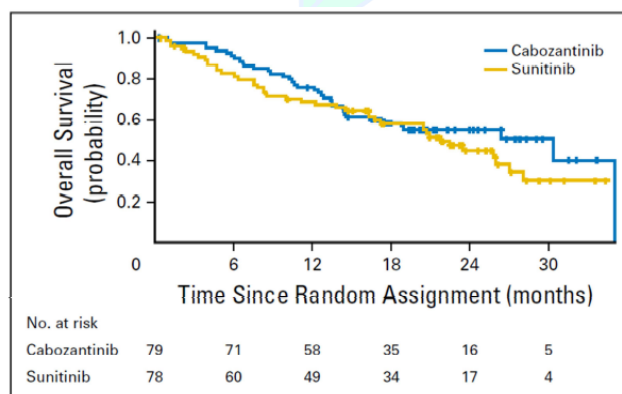


Figura 2. Supraviețuirea globală (analiza primară - populație ITT)

Tratamentele ulterioare

Aproximativ 60% dintre pacienții din ambele grupuri au primit terapie antineoplazică ulterioară. Cele mai utilizate tratamente sistemice ulterioare ($\geq 10\%$) au fost:

- axitinib, pazopanib, sunitinib și un agent antiPD1 pentru pacienții tratați inițial cu cabozantinib;
- axitinib, everolimus, un agent antiPD1, sunitinib și pazopanib pentru pacienții tratați inițial cu sunitinib.

	Cabozantinib N=79	Sunitinib N=78
Tratament antineoplazic, n (%)	47 (59%)	47 (60%)
- Tratament sistemic (fără radioterapie)	45 (57%)	45 (58%)
- Radioterapie	10 (13%)	14 (18%)

Calitatea vieții

Nu a fost planificată nicio analiză a calității vieții în studiul CABOSUN și în meta-analiza de comparație indirectă. Laboratorul a transmis rezultatele analizelor post-hoc și nepublicate folosind metoda QTWIST (combinând supraviețuirea pacientului și evenimentele adverse) și modificarea scorului ECOG.

Toleranță / Efecte adverse (AE)

Datele de siguranță din studiul CABOSUN sunt rezumate în tabelul nr. 4 de mai jos. Aproape toți pacienții din acest studiu au experimentat cel puțin o reacție adversă (AE): 96% în grupul cabozantinib și 99% în grupul sunitinib. Numarul AE de gradul 3 sau mai mare, AE grave și AE care au dus la întreruperea tratamentului au fost comparabile între cele două grupuri. Mai mulți pacienți din grupul cu cabozantinib decât din grupul cu sunitinib au avut o reducere sau întrerupere temporară a dozei (81% față de 76%).

Tabel nr.4. Datele de siguranță din studiul CABOSUN

	Cabozantinib (n=78)	Sunitinib (n=72)
<i>Cel puțin un AE, n (%)</i>	75 (96)	71 (99)
<i>Cel puțin un AE de grad 3 sau 4, n (%)</i>	53 (68)	47 (65)
<i>Cel puțin un AE de grad 5, n (%)</i>	4 (5,1)	9 (13)
<i>Cel puțin un AE grav, n (%)</i>	38 (49)	37 (51)
<i>AE care a dus la întreruperea tratamentului, n (%)</i>	16 (21)	16 (22)
<i>Pacienți cu modificarea dozei, n (%)</i>	63 (81)	55 (76)



Decese

Până la data de 15 septembrie 2016, au fost raportate 81 de decese: 38 de pacienți (49%) în grup cabozantinib și 43 de pacienți (60%) din grupul sunitinib. Doi pacienți din grupul cabozantinib și 4 pacienți din grupul sunitinib au murit din cauza a unui AE (gradul 5) considerat a fi legat de tratament. Aceste AE au fost după cum urmează:

- În grupul cabozantinib: insuficiență renală acută, sepsis.
- În grupul sunitinib: sepsis, angiopatie, insuficiență respiratorie și moarte subită.

Datele de eficacitate ale studiului clinic CABOSUN

Acest studiu a fost realizat de către grupul ALLIANCE care nu deținea Autorizația de punere pe piață pentru CABOMETYX. Studiul a inclus 157 de pacienți (79 în grupul cabozantinib și 78 în grupul sunitinib) cu carcinom cu celule renale clare cu risc intermediar (81%) sau ridicat (19%). Majoritatea erau bărbați (78%), în medie de 63 de ani și în stare generală bună (scor ECOG de 0 sau 1 în 87% din cazuri). În analiza primară, supraviețuirea mediană fără progresie evaluată de investigator (obiectivul principal de eficacitate) a fost mai mare în grupul cu cabozantinib decât în grupul sunitinib: 8,2 luni versus 5,6 luni: HR = 0,66, 95% CI [0,46; 0,95]; p = 0,012. Riscul α unilateral prevăzut pentru această analiză principală a fost de 12%, adică un risc de eroare consimțită mai mare decât pragul acceptat în mod obișnuit (2,5% unilateral).

Pentru a îndeplini cerințele autorităților de reglementare pentru obținerea unei APP, laboratorul a efectuat analize retrospective suplimentare, realizate de către un comitet de evaluare independent (corecție oarbă) și folosind regulile de cenzură recomandate. Aceste analize suplimentare au fost planificate într-un plan de analiză statistică pregătit după publicarea rezultatelor de către grupul ALLIANCE, dar înainte de revizuirea centralizată independent. Rezultatele acestor analize sunt în concordanță cu cele ale analizei principale, cu toate acestea cu coeficiente de hazard variabile: HR = 0,66 [0,46; 0,95] în analiza principală, HR = 0,56 [0,37; 0,83] în analiza cu regulile de cenzură recomandate și HR = 0,48 [0,31; 0,74] în revizuirea efectuată de către comitetul de revizuire cu reguli de cenzură recomandate.

Nu a fost demonstrată nicio diferență în ceea ce privește supraviețuirea globală între cele două grupuri, indiferent de analiza luată în considerare (obiectiv secundar fără ajustarea folosită în analizele multiple). Nu a fost prevăzută nicio colectare de date privind calitatea vieții în protocol.

Concluzii:

- Este de subliniat fragilitatea metodologică a acestui studiu: studiu de fază II deschis, alegerea unui risc de eroare permis de 12% în mod unilateral (de 5 ori mai mare decât pragul admis de obicei de 2,5%), cu o analiză primară a supraviețuirii fără progresie evaluată de investigator care folosește reguli de cenzură neconforme cu recomandările;

- Comparatorul (sunitinib) este considerat acceptabil, deși la momentul studiului temsirolimus a fost opțiunea preferată la pacienții cu prognostic nefavorabil (19% din pacienții studiului). Sunt disponibile numai date de comparație indirectă bazate pe subgrupuri de studii exploratorii pentru a documenta eficacitatea cabozantinib versus acest comparator;
- Studiul CABOSUN a inclus numai pacienți cu carcinom cu celule renale clare. Nu sunt disponibile date pentru celelalte subtipuri histologice;
- Cabozantinib nu a fost superior sunitinib în ceea ce privește supraviețuirea globală, un obiectiv final de selecție pentru evaluarea beneficiului clinic al unui medicament în oncologie, în stadii avansate în care prognosticul este pe termen scurt. În plus, tratamentele ulterioare primite de pacienții incluși în studiu nu corespund tratamentelor actuale recomandate, medianele supraviețuirii globale nemaifiind reprezentative pentru practica clinică actuală;
- În acest studiu clinic nu a fost planificată nicio analiză a calității vieții. În lipsa acestor date nu este de așteptat niciun impact al cabozantinib asupra calității vieții.

În total, ținând cont de incertitudinile privind superioritatea cabozantinib față de sunitinib în termeni de supraviețuire fără progresie (câștig absolut de 2,6 luni), având în vedere numeroasele puncte slabe metodologice ale studiului pivot și lipsa diferenței în ceea ce privește supraviețuirea globală între cele două tratamente, nu este de așteptat niciun impact al tratamentului asupra morbidității și mortalității acestor pacienți.

Utilizarea ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale pentru analiza mărimii beneficiului clinic pentru studiul CABOSUN

Pe baza datelor de eficacitate ale studiului clinic CABOSUN am realizat o analiză a beneficiului clinic al terapiei utilizate în cadrul studiului, conform scalei ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale, care folosește o abordare rațională, structurată și aplicabilă, pentru a obține o ierarhizare relativă a mărimii beneficiilor semnificative clinic ale tratamentelor antineoplazice (figura 3).

Astfel, luând în considerare valorile supraviețuirii fără progresia bolii, SFP, ca obiectiv primar al studiului clinic CABOSUN, prin completarea scalei de evaluare forma 2B, se obține o mărime relativă de **gradul 2** (din valoarea maximă de 5) pentru beneficiul clinic al terapiei utilizate (11).



ESMO-MCBS

ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale

ESMO-MAGNITUDE OF CLINICAL BENEFIT SCALE V1.1 EVALUATION FORM 2B

For therapies that are not likely to be curative with primary endpoint of PFS

Name of study:	CABOSUN		
Study medicine:	CABOMETYX	Indication:	Advanced CCR, risk intermediate/poor
First author:		Year:	
Name of evaluator:			

If median PFS with standard treatment ≤ 6 months

GRADE 3	HR ≤ 0.65 <u>AND</u> gain ≥ 1.5 months	☒
GRADE 2	HR ≤ 0.65 <u>BUT</u> gain < 1.5 months	☐
GRADE 1	HR > 0.65	☐

Mark with $\checkmark$ if relevant

Preliminary magnitude of clinical benefit grade (highest grade scored)	3	2	1
	☒	☐	☐

Non-curative setting grading - 5 and 4 indicates a substantial magnitude of clinical benefit

ESMO-MCBS

ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale

Early stopping or crossover

Did the study have an early stopping rule based on interim analysis of survival?	☐
Was the randomization terminated early based on the detection of overall survival advantage at interim analysis?	☐
If the answer to both is "yes", then see letter "E" in the adjustment section below	
Mark with $\checkmark$ if relevant	

Toxicity assessment

Is the new treatment associated with a statistically significant incremental rate of:	
«Toxic» death $> 2\%$	☐
Cardiovascular ischemia $> 2\%$	☐
Hospitalisation for «toxicity» $> 10\%$	☐
Excess rate of severe CHF $> 4\%$	☐
Grade 3 neurotoxicity $> 10\%$	☐
Severe other irreversible or long lasting toxicity $> 2\%$ please specify:	☐
(Incremental rate refers to the comparison versus standard therapy in the control arm)	
Mark with $\checkmark$ if relevant	

Quality of life/Grade 3-4 toxicities* assessment

Was QoL evaluated as secondary outcome?	☐
Does secondary endpoint QoL show improvement?	☐
Are there statistically significantly less grade 3-4 toxicities impacting on daily well-being?*	☐

*This does not include alopecia, myelosuppression, but rather chronic nausea, diarrhoea, fatigue, etc.

Mark with $\checkmark$ if relevant

ESMO-MCBS

ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale

Adjustments

- A** When OS as secondary endpoint shows improvement, it will prevail and the new scoring will be done according to form 2a.
- B** Downgrade 1 level if there is one or more of the above incremental toxicities associated with the new medicine.
- C** Downgrade 1 level if the medicine ONLY leads to improved PFS (mature data shows no OS advantage) and QoL assessment does not demonstrate improved QoL.
- D** Upgrade 1 level if improved QoL or if less grade 3-4 toxicities that bother patients are demonstrated.
- E** Upgrade 1 level if study had early crossover because of early stopping or crossover based on detection of survival advantage at interim analysis.
- F** Upgrade 1 level if there is a long-term plateau in the PFS curve, and there is $> 10\%$ improvement in PFS at 1 year.

Final, toxicity and QoL adjusted, magnitude of clinical benefit grade	4	3	2	1
	☐	☐	☒	☐

Highest magnitude clinic benefit grade that can be achieved grade 4.

Non-curative setting grading - 5 and 4 indicates a substantial magnitude of clinical benefit

PFS, progression-free survival; OS, overall survival; QoL, quality of life

Figura 3. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale – evaluarea mărimii beneficiului clinic pentru studiul CABOSUN

4. COSTURILE TERAPIEI

Conform OMS 1353 din 30 iulie 2020, Anexa 1, Art.1, pct.3, lit.c (ce completează și modifică OMS 861/2014):

*"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**",*

Anexei 2, Secțiunea I, lit.A, pct.23 la ordin:

*„1. **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**",*

Protocolului terapeutic corespunzător poziției nr. 141, cod (L01XC11-17): DCI NIVOLUMAB + DCI IPILIMUMAB cuprins în OMS 546/499/2021 (prezentat mai jos), recomandărilor ghidurilor ESMO și NCCN pentru terapia de primă linie a

carcinomului renal avansat cu risc intermediar sau nefavorabil, considerăm **combinația ipilimumab + nivolumab** ca fiind **comparatorul relevant** al terapiei cu **cabozantinib**, calculul costului terapiei efectuându-se pentru întreaga schema terapeutică, pentru o perioadă de 3 ani.

Precizăm faptul că comparatorul este compensat în baza unui contract cost-volum, conform HG 720/2008.

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 141, cod (L01XC11-17): DCI NIVOLUMAB + DCI IPILIMUMAB

Indicație: Carcinomul renal avansat

I. Indicații:

Combinația nivolumab plus ipilimumab este indicată ca tratament de primă linie pentru carcinomul renal non-urotelial, avansat, cu prognostic intermediar sau nefavorabil la pacienții adulți.

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație și linie de tratament, se codifică la prescriere prin codul 141 (conform clasificării internaționale a bolilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

- Pacienți cu **vârsta** mai mare de 18 ani
- Diagnostic de **carcinom cu celule renale clare**, confirmat histologic, **stadiul avansat** (sunt eligibile și celelalte tipuri histologice de carcinom renal, cu excepția celor uroteliale)
- Pacienți cu **prognostic intermediar/nefavorabil** care prezintă cel puțin un criteriu (sau mai multe), din cele 6 criterii stabilite de către Consorțiul Internațional pentru RCC Metastazat, în urma analizei bazei proprii de date (IMDC, International Metastatic RCC Database Consortium):
 1. mai puțin de un an de la diagnosticul inițial al carcinomului renal,
 2. status de performanță alterat - scor Karnofsky mai mic de 80%,
 3. nivelul hemoglobinei mai mic decât limita inferioară a valorilor normale,
 4. calcemia serică mai mare de 10 mg/dl,
 5. numărul trombocitelor mai mare decât limita superioară a valorilor normale,
 6. numărul absolut al neutrofilelor mai mare decât limita superioară a valorilor normale.

Este permisă prezența metastazelor cerebrale, cu condiția ca acestea să fie tratate și stabile, fără corticoterapie de întreținere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison - ca doza de întreținere* (vezi observația de mai jos).

*** Observație:**

Pentru pacienții care prezintă următoarele condiții asociate/ale afecțiunii oncologice: determinări secundare cerebrale netratate sau instabile neurologic, boala inflamatorie pulmonară preexistentă, afecțiuni autoimune pre-

existente, tratamente imunosupresoare anterioare, necesar de corticoterapie în doză mai mare de 10 mg de prednison pe zi sau echivalent, hepatita cronică cu virus B sau C tratată, controlată, cu viremia redusă semnificativ sau absentă după tratamentul specific, insuficiență hepatică severă, nu există date din trialurile clinice de înregistrare, nefiind înrolați pacienți în aceste studii clinice. **Asocierea nivolumab cu ipilimumab** nu se recomandă a fi utilizată la pacienții care prezintă condițiile enumerate mai sus, **mai ales la pacienții cu:** boală interstițială pulmonară simptomatică, insuficiență hepatică severă, hepatită virală C sau B în antecedente sau pacienți care urmează tratament imunosupresiv pentru o afecțiune concomitentă, inclusiv corticoterapie, în doză zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison (reprezintă **contraindicații relative** pentru acest protocol terapeutic - fiecare caz în parte va fi analizat din punct de vedere al raportului riscuri versus beneficii).

Prezența unei afecțiuni autoimune cu evoluție lipsită de agresivitate (conform aprecierii subiective a medicului curant, specialist oncologie medicală), cum ar fi, de exemplu, afecțiunile cutanate autoimune vitiligo, psoriazis care nu necesită tratament sistemic imunosupresor, nu reprezintă contraindicație pentru asocierea celor două medicamente.

III. Criterii de excludere pentru terapia cu ipilimumab

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Pacientă însărcinată sau care alăptează
- Lipsa răspunsului la tratamentul anterior cu imunoterapie (antiPD1/antiPDL1 sau antiCTLA4 etc.) – boală evolutivă dovedită cert, clinic sau imagistic, anterior episodului actual.

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

- Evaluare clinică și imagistică pentru **certificarea stadiului avansat al afecțiunii oncologice** – este obligatorie evaluarea imagistică înainte de inițierea tratamentului, evaluare care va fi utilizată ca investigație imagistică de referință pentru evaluarea obiectivă a răspunsului la tratament. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 săptămâni anterior inițierii tratamentului. **Sunt permise excepții justificate.**
- Confirmarea histologică a diagnosticului
- Evaluare biologică: hemoleucograma, GOT, GPT, lipaza, amilaza, TSH, T3, T4, glicemia, creatinina, urea, ionograma serică și/sau alți parametri, în funcție de decizia medicului curant (acesta - medicul curant, va stabili ce investigații biologice sunt necesare la fiecare pacient în parte).

Doze, monitorizarea tratamentului, întreruperea tratamentului:

Acest regim asociat, nivolumab plus ipilimumab este administrat astfel:

- În prima etapă a protocolului terapeutic sunt administrate ambele medicamente (**etapa de inducție** - primele 4 secvențe, administrate la interval de 3 săptămâni):

- **nivolumab 3 mg/kg**, perfuzie intravenoasă, durata de **30 de minute**;
- **ipilimumab 1 mg/kg** perfuzie intravenoasă, durata de **30 de minute**
- În etapa a doua a regimului terapeutic va fi administrat **doar nivolumab în monoterapie (etapa de întreținere)**, prima doză de nivolumab trebuie administrată:
 - la interval de 3 săptămâni de la ultima doză a terapiei asociate (nivolumab plus ipilimumab), dacă va fi utilizată **doza de 240 mg**, administrată intravenos **în 30 minute**, la fiecare **2 săptămâni**;
 - SAU
 - la interval de 6 săptămâni de la ultima doză a terapiei asociate (nivolumab plus ipilimumab), dacă va fi utilizată **doza de 480 mg**, administrată intravenos **în 60 minute**, la fiecare **4 săptămâni**.
- Pacienților trebuie să li se administreze regimul complet de inducție (4 doze) în funcție de tolerabilitate, indiferent dacă apar leziuni noi sau dacă leziunile existente progresează. **Evaluarea răspunsului tumoral trebuie efectuată doar după finalizarea terapiei de inducție.**
- Testele funcției hepatice și testele funcției tiroidiene trebuie evaluate la momentul inițial și înaintea fiecărei doze de combinație. În plus, orice semne sau simptome de reacții adverse mediate imun, inclusive diaree și colită, trebuie evaluate în timpul tratamentului cu nivolumab plus ipilimumab.
- Nu se recomandă reducerea dozelor.
- În cazul unor efecte secundare mediate imun, doza necesară de **metilprednisolon**, administrat intravenos, este de **1 - 4 mg/kgc**, în funcție de tipul efectului secundar și de intensitatea acestuia.
- Se va adăuga **terapie specifică fiecărui tip de efect secundar**: anti-diareice uzuale (loperamid, Smecta®), hidratare intravenoasă, substituție de săruri (per os sau intravenos - soluție Ringer) – pentru sindrom diareic, antibiotice - pentru pneumonita interstițială, hepato-protectoare - pentru reacția hepatitică, etc.
- Se va adăuga **terapie cu rol imunosupresiv** diferită de corticoterapie în cazul în care se constată o agravare, sau nu se observă o ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.

Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun

În urma administrării **nivolumab în asociere cu ipilimumab** cele mai frecvente efecte secundare au fost fatigabilitatea (48%), erupțiile cutanate tranzitorii (34%), pruritul (28%), diareea (27%), greața (20%), hipotiroidismul (16%), durerea musculară (15%), artralgia (14%), scăderea apetitului alimentar (14%), febra (14%), vărsăturile (11%), hipertiroidismul (11%). Majoritatea reacțiilor adverse au fost ușoare până la moderate (grad 1 sau 2).

V. Monitorizarea tratamentului:

- Examen imagistic - examen CT sau RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT, în funcție de decizia medicului curant. **Prima evaluare a răspunsului la nivolumab plus ipilimumab se va efectua după finalizarea celor 4 cicluri de tratament de**

inducție. Ulterior, monitorizarea imagistică va fi efectuată la un interval apreciat ca fiind **optim și posibil de realizat de către medicul curant.**

- Pentru a confirma etiologia reacțiilor adverse mediate imun sau pentru a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată, comprehensivă și se recomandă **consulturi interdisciplinare**, în funcție de tipul toxicității.
- Pacienții trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze), deoarece o **reacție adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment**, în timpul sau după oprirea terapiei.

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

- **Evoluția bolii** pe parcursul celor 4 cicluri de tratament combinat nu trebuie să conducă la întreruperea tratamentului cu ipilimumab, cu excepția cazurilor care evoluează cu deteriorare simptomatică (aparitia simptomelor care nu pot fi explicate prin efecte secundare la tratament și care sunt, foarte probabil, cauzate de afecțiunea oncologică)
- Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei **reacții adverse severe mediată imun**, cât și în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol - în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.
- **Decizia medicului sau a pacientului**

VIII. Prescriptori

Inițierea se face de către medicul specialist oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face, de asemenea, de către medicul specialist oncologie medicală.

Tabel nr.5. Calculul costului terapiei – pentru un adult cu o greutate standard de 70 kg

	Medicamentul evaluat	Comparator: Combinația Ipilimumab + Nivolumab			
	Cabometyx (Cabozantinib)	Yervoy 5mg/ml (Ipilimumab)		Opdivo 10 mg/ml (Nivolumab)	
Forma farmaceutică	cpr.film.	concentrat pentru sol. perf.		concentrat pentru sol. perf.	
Ambalaj	flacon x 30 cpr.film.	cutiex1fl.x10 ml	cutiex1fl.x40ml	cutiex1fl.x4 ml	cutiex1fl.x10 ml
Concentrație	60 mg(doză maximă)	50 mg	200 mg	40 mg	100 mg
Preț cu amănuntul maximal cu TVA (lei)/ambalaj	22.880,84	14.883,55	57.952,95	1983,73	5454,92
Cost tratament anul 1 (lei)	278.383,675	119.068,40	-	238.047,60	283.655,84
Cost tratament anul 2+3 (lei)	556.767,35	-	-	618.923,76	709.139,60
Cost total tratament (lei)	835.151,025	119.068,40	*	856.971,36	992.795,44

*Nu s-a luat în considerare în calculul terapiei pentru că nu este avantajos



Tratament	Cost total tratament (lei)	Costuri suplimentare generate față de comparator
Cabozantinib	835.151,025	- 14,44%
Comparator: Combinația Ipilimumab + Nivolumab	976.039,76	

Calculul costului terapiei cu Opdivo (Nivolumab)

Anul 1

Etapă de inducție: 4 administrări la interval de 3 săptămâni.

Nivolumab 3 mg/kg (70 kg), respectiv 210 mg/administrare → 21 ml, adică 6 fl. x 4 ml sau 3 fl. x 10 ml.

Pentru cele 4 administrări sunt necesare 24 fl. X 4 ml sau 12 fl. X 10 ml.

Cost tratament pe perioada de inducție: $24 \times 1983,73 = 47.609,52$ lei, pentru fl. x 4 ml

$12 \times 5454,92 = 65.459,04$ lei, pentru fl. x 10 ml

Etapă de întreținere: după 6 săptămâni de la ultima administrare din etapa de inducție, nivolumab se administrează în monoterapie în doză de 480 mg la fiecare 4 săptămâni.

480 mg corespund la 48 ml sol.perf., respectiv: 12 fl. x 4 ml sau 5 fl. x 10 ml.

Pentru cele 34 de săptămâni rămase până la sfârșitul anului, vor fi necesare: 8 administrări ale dozei, respectiv: 96 fl. x 4 ml sau 40 fl. x 10 ml.

Cost tratament pentru perioada de întreținere: $96 \times 1.983,73 = 190.438,08$ lei, pentru fl. x 4 ml

$40 \times 5.454,92 = 218.196,80$ lei, pentru fl. x 10 ml.

Cost total tratament anul 1: 238.047,60 lei, pentru fl. x 4 ml

283.655,84 lei, pentru fl. x 10 ml.

Anul 2 + Anul 3

13 administrări/an, respectiv: 156 fl. x 4 ml sau 65 fl. x 10 ml.

Cost tratament/an: 309.461,88 lei, pentru fl. x 4ml

354.569,80 lei, pentru fl. x 10 ml.

Cost tratament/2 ani: 618.923,76 lei, pentru fl. x 4 ml

709.139,60 lei, pentru fl. x 10 ml.

Calculul costului terapiei cu Yervoy (Ipilimumab)

Etapă de inducție: 4 administrări la interval de 3 săptămâni.

Ipilimumab 1 mg/kg (70 kg), respectiv 70 mg/administrare → 14 ml, adică 2 fl. x 10 ml.

Cost total etapă de inducție: $8 \text{ fl.} \times 14.883,55 \text{ lei} = 119.068,40 \text{ lei}$.

Calculul costului terapiei cu Cabometyx (Cabozantinib)

Pentru cei 3 ani de tratament: $365 \times 3 \times 762,695 = 835.151,025 \text{ lei}$.

Din calculul costului terapiei reiese că tratamentul cu medicamentul evaluat generează **14,44 % economii** față de comparator, respectiv un **impact bugetar negativ**.

5. PUNCTAJ

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit clasificarea BT 3 - insuficient din partea HAS	0
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit avizul pozitiv, fără restricții comparativ cu RCP, din partea autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declarație pe propria răspundere că beneficiază de compensare în Marea Britanie fără restricții comparativ cu RCP, inclusiv ca urmare a unei evaluări de clasă de către NICE sau a altor tipuri de rapoarte/evaluări efectuate de către NHS și documentația aferentă	15
2.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWiG/G-BA) nu demonstrează beneficiu terapeutic adițional față de comparator sau beneficiul este mai mic față de comparator sau pentru care nu s-a emis raport de evaluare	0
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	
3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, compensate în 8 - 13 state membre ale UE și Marea Britanie	20
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	65

6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Cabozantinibum, pentru indicația de la punctul 1.9. întrunește punctajul de **inclusiune 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.

Menționăm faptul că solicitantul a depus la dosar intenția de angajare într-un mecanism cost-volum sau cost-volum-rezultat în cazul în care punctajul calculat individual este corespunzător pentru includerea condiționată în Listă.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Cabozantinibum pentru indicația: „*CABOMETRYX este indicat ca monoterapie pentru carcinomul cu celule renale (CCR) în stadiu avansat ca tratament de primă linie la pacienții adulți netratați anterior, cu risc intermediar sau crescut/nefavorabil*”.

Referințe bibliografice:

1. Aviz HAS (https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17224_CABOMETRYX_PIC_EI_Avis3_CT17224.pdf)
2. Technology Appraisal Guidance NICE (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta542/resources/cabozantinib-for-untreated-advanced-renal-cell-carcinoma-pdf-82606958047429>)
3. SMC Advice (<https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4123/cabozantinib-cabometryx-resubmission-final-jan-2019-for-website.pdf>)
4. Raport de evaluare IQWiG (https://www.iqwig.de/download/a18-37_cabozantinib_nutzenbewertung-35a-sqb-v_v1-0.pdf)
5. Decizie G-BA (https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3598/2018-12-06_AM-RL-XII_Cabozantinib_D-367_BAnz.pdf)
6. ESMO Guidelines CCR (<https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2819%2931157-3>)
7. ESMO Guidelines update 2020 (Recent eUpdate to the ESMO Clinical Practice Guidelines on renal cell carcinoma on cabozantinib and nivolumab for first-line clear cell renal cancer ([annalsofoncology.org](https://www.annalsofoncology.org)))
8. ORPHANET(https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Classif.php?lng=EN&data_id=188&PatId=18821&search=Disease_Classif_Simple&new=1)
9. Cancer Biomark 2011, Renal Cell Carcinoma (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3308682/>)
10. NCCN-Kidney cancer ([kidney.pdf \(nccn.org\)](https://www.nccn.org))
11. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-evaluation-forms>)
12. RCP CABOMETRYX (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210421151172/anx_151172_ro.pdf)
13. RCP OPDIVO (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211019153408/anx_153408_ro.pdf)
14. RCP YERVOY (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210624152128/anx_152128_ro.pdf)

Raport finalizat in data de: 11.01.2022

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu