



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: CABOZANTINIBUM

INDICAȚIE: monoterapie pentru tratamentul carcinomului hepatocelular (CHC) la adulții care au fost tratați anterior cu sorafenib

Data depunerii dosarului

27.02.2020

Numărul dosarului

3391

PUNCTAJ: 70





1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Cabozantinibum

1.2. DC: Cabometryx 20 mg, 40 mg și 60 mg, comprimate filmate

1.3 Cod ATC: L01XE26

1.4 Data eliberării APP: 12.11.2018

1.5. Deținătorul de APP: Ipsen Pharma SAS.

1.6. Tip DCI: DCI cunoscut

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

Forma farmaceutică	concentrat pentru soluție perfuzabilă
Concentrații	20 mg, 40 mg și 60 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	Falcon 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 actualizat :

Prețul cu amănuntul pe ambalaj - pentru Cabometryx	25787,94 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică pentru Cabometryx	859,59 lei

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP-ului Cabometryx

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
CABOMETRYX este indicat ca monoterapie pentru tratamentul carcinomului hepatocelular (CHC) la adulții care au fost tratați anterior cu sorafenib.	Doza recomandată de cabozantinib în monoterapie 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.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Nu este recomandată nicio ajustare specifică a dozei pentru utilizarea cabozantinibului la persoanele vârstnice (cu vârsta ≥ 65 ani).

Rasa

Nu este necesară ajustarea dozei pe baza apartenenței etnice .

Pacienți cu insuficiență renală

Cabozantinibul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Cabozantinibul nu este recomandat pentru utilizare la pacienții cu insuficiență renală severă, deoarece siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite la această grupă de pacienți.



Pacienți cu 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

Pacienți cu 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 cabozantinibului la copii și adolescenți cu vârsta < 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu există date disponibile.

3. EVALUARI HTA INTERNAȚIONALE

3.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR) – HAS

În raportul publicat pe site-ul autorității în domeniul evaluării tehnologiilor medicale din Franța este menționat medicamentul Cabometyx 20 mg, 40 mg și 60 mg comprimate filmate .

Concluzia Comisiei de Transparență, conform avizului datat 17 iulie 2019 a fost :

• **Beneficiul terapeutic estimat (SMR)** prezentat de medicamentul Cabometyx este :

- **important** în tratamentul carcinomului hepatocelular la pacienții cu stare generală bună (ECOG 0-1) și cu funcție hepatică conservată (Child-Pugh A) și progrese terapeutice minore în strategia terapeutică;

3.2. ETM bazată pe cost-eficacitate – NICE

Institutul Național de Excelență în Sănătate și Îngrijiri Medicale din Regatul Unit **nu a publicat** un raport de evaluare pentru medicamentul Cabometyx pentru indicația „monoterapie pentru tratamentul carcinomului hepatocelular (CHC) la adulții care au fost tratați anterior cu sorafenib,, .

3.3. ETM bazată pe cost-eficacitate – SMC

Autoritatea competentă din Scoția **nu a publicat** pe site-ul propriu raportul de evaluare pentru medicamentul Cabometyx pentru indicația „monoterapie pentru tratamentul carcinomului hepatocelular (CHC) la adulții care au fost tratați anterior cu sorafenib,, .

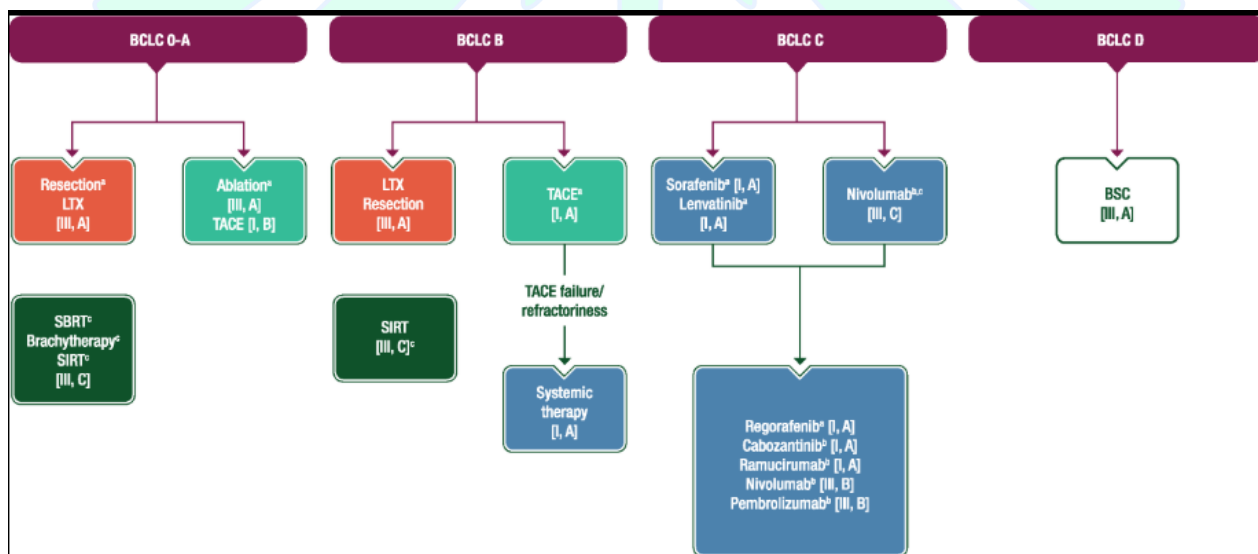
3.4.1. ETM bazată pe cost-eficacitate – IQWiG/G-BA

Pe site-ul Comitetului Federal Comun (G-BA) din Germania este publicat raportul de evaluare a medicamentului cabozantinib cu indicația *monoterapie pentru tratamentul carcinomului hepatocelular (CHC) la adulții care au fost tratați anterior cu sorafenib*, raport evaluat la data de 6 iunie 2019.

Conform raportului de evaluare al Autorității G-BA, Cabometyx demonstrează un **beneficiu terapeutic adițional** față de comparator.

Recomandările ghidului european de oncologie intitulat „*ESMO Clinical Practice Guidelines on hepatocellular carcinoma*” publicat pe site-ul oficial al societății medicale de oncologie în data de 1 octombrie 2018 sunt prezentate în figura 1:

Figura 1



Opțiuni de tratament CHC în funcție de stadiul BCLC. BCLC-Barcelona Clinica Cancerul de ficat; BSC- cea mai bună îngrijire de susținere; CHC- carcinom hepatocelular; LTX, transplant hepatic; SBRT- radioterapie stereotactică a corpului; SIRT- radioterapie internă selectivă; TACE- chemoembolisare transarterială.

3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Conform declarației solicitantului, medicamentul cu DCI Cabozantinibum indicat „ca monoterapie pentru tratamentul carcinomului hepatocelular (CHC) la adulții care au fost tratați anterior cu sorafenib”, este compensat în 6 state membre ale UE , respectiv: Austria, Franta, Germania, Luxemburg, Olanda, Suedia. In alte 3 tari europene respectiv Italia, Lituania si Grecia se afla in cursul procesului de acordare a rambursarii.



4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

Comisia de contestații întrunită în data de 17.05.2021 a admis contestația DAPP în contextul în care la data depunerii documentației, aceasta era singura alternativă terapeutică pentru indicația *in monoterapie pentru tratamentul carcinomului hepatocelular (CHC) la adulții care au fost tratați anterior cu sorafenib*. Comisia de soluționare a contestațiilor a recomandat refacerea raportului de evaluare prin raportare la situația existentă la momentul depunerii documentației de către aplicant.

4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni

În anul 2019 Amit G. Singhal și colaboratorii au publicat un articol (*Epidemiology and surveillance for hepatocellular carcinoma: New trends, Journal of Hepatology*), în care se precizează că pacienții cu carcinom hepatocelular au o supraviețuire globală de 10,6 luni.

4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:

- a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau**
- b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni**

Ghidurile de practică clinică NCCN (2018) oferă recomandări actualizate pentru tratamentul CHC nerezecabile sau metastatice. Sorafenib și Lenvatinib sunt recomandate ca tratament preferat de primă linie; se recomandă un tratament de a doua linie cu Regorafenib, Cabozantinib, Ramucirumab (doar AFP ≥ 400 ng / ml), Nivolumab, Sorafenib (după prima lină de Lenvatinib) sau Pembrolizumab după progresarea terapiei sistemice.

Cabozantinib este un inhibitor de tirozin-kinaza, având specifică acțiunea asupra receptorilor MET (proteina receptoare a factorului de creștere a hepatocitelor) și al FCEV (factorul de creștere al endoteliului vascular). În plus, cabozantinibul 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.



Conform rezultatelor studiului clinic CELESTIAL, studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, de fază III, cabozantinib a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a supraviețuirii generale (OS) comparativ cu standardul de îngrijire (BSC) de la 8,0 luni la 10,2 luni, ceea ce reprezintă o reducere de 24% a riscului de deces și a extins semnificativ supraviețuirea fără progresie (PFS) comparativ cu BSC cu 3,3 luni. Pacienții din brațul Cabozantinib au avut o rată de răspuns îmbunătățită, 60% dintre pacienții cu boală stabilă față de 33% în brațul placebo. Conform articolului *Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma* elaborat de către G.K. Abou-Alfa și colaboratorii, publicat în *The new england journal of medicine*, supraviețuirea fără progresie (PFS) a fost semnificativă după administrarea Cabozantinib, respectiv o mediană de 5.2 luni față de 1.8 luni la brațul placebo, cu un hazard ratio pentru PFS sau deces de 0.44.

4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale

Conform site-ului www.orphanet.com, portalul de referință în Europa pentru bolile rare și medicamentele orfane, portal finanțat inclusiv de Uniunea Europeană, carcinomul hepatocelular **este inclus pe lista bolilor rare**. Link-ul către ultimul raport (Lista bolilor rare, ianuarie 2019) întocmit de orphanet: https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/List_of_rare_diseases_in_alphabetical_order.pdf.

Incidența carcinomului hepatocelular (CHC) a crescut în întreaga lume în ultimii 20 de ani și se așteaptă să crească până în anul 2030 în unele țări, inclusiv Statele Unite, în timp ce în alte țări, cum ar fi Japonia, incidența a început să scadă. În anul 2012, cancerul hepatic a reprezentat cel de-al cincilea caz de cancer cel mai frecvent la bărbați (554.000 de cazuri noi) și al nouălea la femei (228 000 de cazuri noi), reprezentând totodată a doua cauză cea mai comună a deceselor legate de cancer (746 000 decese estimate). Incidența variază de la 3/100.000 în țările occidentale, la 78,1 / 100.000 în Mongolia, cu cea mai mare incidență din Africa și Asia.

În Europa, în anul 2012, rata estimată a incidenței a fost de 10,0 la bărbați și de 3,3 la femei la 100.000 de cazuri, în timp ce rata mortalității a fost de 9,1 și respectiv 3,3 la 100.000 la bărbați și femei. Incidența CHC arată o preponderență masculină puternică și crește progresiv cu vârsta înaintată în toate populațiile.

În acest raport (Lista bolilor rare, ianuarie 2019), ca și în clasificarea disponibilă la https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search_Simple.php?lng=EN, carcinomul hepatocelular este clasificat ca și boală rară cu numărul **ORPHA 88673**.



4. PUNCTAJ

CRITERII DE EVALUARE	PUNCTAJ
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1 HAS – Beneficiu terapeutic important	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. NICE – raportul nu a fost publicat	0
2.2. IQWiG/G-BA - beneficiu terapeutic adițional față de comparator	15
3. Statutul de compensare în statele membre ale UE	10
4. Stadiul evolutiv al patologiei	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni	10
4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul: a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni	10
4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale	10
TOTAL	70

5. CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 861/2014, care cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în O. Nr. 1.353/30.07.2020, publicat în M.Of. Nr. 687/31.07.2020, medicamentul cu DCI **Cabozantinibum** indicat ca „*monoterapie pentru tratamentul carcinomului hepatocelular (CHC) la adulții care au*



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

fost tratați anterior cu sorafenib., întrunește condițiile 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.

Raport finalizat in data de: 17.06..2021

Director DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu

