



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej
ceny zbytu leku Cabometyx, kabozantynib
w ramach programu lekowego: „Leczenie raka nerki
(ICD-10 C 64)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4351.11.2017

Data ukończenia: 19.05.2017

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Ipsen Poland Sp.z.o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Ipsen Poland Sp.z.o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 poz. 1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Ipsen Poland Sp.z.o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz. 1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AHS	Alberta Health Services
AKL	analiza kliniczna
AKS	aksytynib
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BHD	zespół Brit-Hogg-Dube
CAB	kabozantynib
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (<i>Committee for Medical Products for Human Use</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CYP3A4	cytochrom P450 3A4
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EMA	Europejska Agencja ds. Produktów leczniczych (European Medicines Agency)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FLT3	fms-podobna kinaza tyrozynowa 3 (fms like tyrosine kinase)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HIF	czynnik aktywowany niedotlenieniem (hypoxia inducible factor)
HR	hazard względny (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IL-2	interleukina 2
INF	Interferon
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KCE	Belgian Health Care Knowledge Centre
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
MD	różnica średnich (mean difference)
MER	proto-onkogena kinaza tyrozynowa MER proto-oncogene tyrosine-protein kinase MER
MET	białko receptorowego czynnika wzrostu hepacytów (hepatocyte growth factor receptor)
MR	rezonans magnetyczny
MSKCC	kategoria rokownicza Memorial Sloan Kettering Cancer Center określona na podstawie trzech czynników (niedokrwistość, hiperkalcemia, stopień sprawności wg ECOG)
mTOR	kinaza serynowo/ teoninowa hamowana rapamycyną (mammalian target of rapamycin)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NSS	operacja nerkooszczędzająca (nephron sparing surgery)
OR	iloraz szans (odds ratio)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCC	rak nerkowokomórkowy (renal cell carcinoma)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RET	Proto- onkogenny RET <i>RET</i> proto-oncogene
ROS1	proto-onkogenna kinaza tyrozynowa ROS proto-oncogene tyrosine-protein kinase ROS
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TKI	Inhibitory kinazy tyrozynowej (tyrosine kinase inhibitors)
TNM	system klasyfikacji stopnia zaawansowania nowotworów

TRKB	receptorowa kinaza tropomyzyny B (tropomyosin receptor kinase B)
TYRO3	kinaza tyrozynowa białka TYRO3 (TYRO3 protein tyrosine kinase)
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	ultrasonografia
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
VEGF	czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (vascular endothelial growth factor)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	12
3.2. Problem zdrowotny	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	17
3.3.1. Opinie ekspertów	17
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	18
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	18
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	22
3.5. Refundowane technologie medyczne	23
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	24
4. Ocena analizy klinicznej	25
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	25
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	25
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	27
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	27
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	30
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	32
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	33
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	33
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	33
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	36
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	38
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	38
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	38
4.3. Komentarz Agencji	41

5. Ocena analizy ekonomicznej	42
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	42
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	42
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	42
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	43
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	43
5.2.2. Wyniki analizy progowej	44
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości.....	44
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	44
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	45
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu	45
5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	45
5.3.4. Obliczenia własne Agencji	45
5.4. Komentarz Agencji	45
6. Ocena analizy wpływu na budżet	46
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	46
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	46
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	46
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	47
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	47
6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy	48
6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości.....	49
6.3.3. Obliczenia własne Agencji	49
6.4. Komentarz Agencji	49
7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	50
8. Uwagi do zapisów programu lekowego	51
9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych	52
10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach	53
11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów	54
11.1. Opinie ekspertów klinicznych	54
12. Kluczowe informacje i wnioski	55
13. Źródła	58
14. Załączniki	60

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami 28.03.2017
PLR.4600.78.2017.18.IS,
PLR.4600.79.2017.10.IS,
PLR.4600.80.2017.11.IS

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Cabometyx, kabozantynib – tabletki, 60 mg tabl. Powl. 30 szt; kod EAN: 3582186003961
 - Cabometyx, kabozantynib – tabletki, 40 mg tabl. Powl. 30 szt; kod EAN: 3582186003954
 - Cabometyx, kabozantynib – tabletki, 20 mg tabl. Powl. 30 szt; kod EAN: 3582186003947

- Wnioskowane wskazanie:

W ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatne
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Cabometyx, kabozantynib – tabletki, 60 mg tabl. Powl. 30 szt; kod EAN: 3582186003961 - [REDACTED]
 - Cabometyx, kabozantynib – tabletki, 40 mg tabl. Powl. 30 szt; kod EAN: 3582186003954 - [REDACTED]
 - Cabometyx, kabozantynib – tabletki, 20 mg tabl. Powl. 30 szt; kod EAN: 3582186003947 - [REDACTED]
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
 - inne: analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny

Ipsen Pharma

65 quai Georges Gorse

92100 Boulogne-Billancourt

Francja

Wnioskodawca

Ipsen Poland Sp.z.o.o

al. Jana Pawła II 29

00-867 Warszawa,

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismami z dnia 28.03.2017, znak: PLR.4600.78.2017.18.IS, PLR.4600.79.2017.10.IS, PLR.4600.80.2017.11.IS (data wpływu do AOTMiT 29.03.2017), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie **objęcia refundacją produktu leczniczego i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku:**

- Cabometyx, kabozantynib – tabletki, 60 mg tabl. powl. 30 szt; kod EAN: 3582186003961
- Cabometyx, kabozantynib – tabletki, 40 mg tabl. powl. 30 szt; kod EAN: 3582186003954
- Cabometyx, kabozantynib – tabletki, 20 mg tabl. powl. 30 szt; kod EAN: 3582186003947

W ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD10 C64)”

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 28.04.2017, znak OT.4351.11.2017.ER.8. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 09.05.2017.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego. Cabometyx, kabozantynib stosowany w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC ang. renal cell carcinoma) u dorosłych pacjentów, u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF), [REDACTED], HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K. Warszawa 2017.
- Analiza efektywności klinicznej. Cabometyx, kabozantynib stosowany w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC ang. renal cell carcinoma) u dorosłych pacjentów, u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF), [REDACTED], HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K. Warszawa 2017.
- Analiza ekonomiczna Cabometyx, kabozantynib stosowany w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC ang. renal cell carcinoma) u dorosłych pacjentów, u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF), [REDACTED], HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K. Warszawa 2017
- Analiza wpływu na system ochrony. Cabometyx, kabozantynib stosowany w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC ang. renal cell carcinoma) u dorosłych pacjentów, u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF), [REDACTED], HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K. Warszawa 2017
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Cabometyx, kabozantynib stosowanego w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC ang. renal cell carcinoma) u dorosłych pacjentów, u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF), [REDACTED], HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K. Warszawa 2017.

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cabometyx, kabozantynib – tabletki, 60 mg tabl. Powl. 30 szt; kod EAN: 3582186003961 ▪ Cabometyx, kabozantynib – tabletki, 40 mg tabl. Powl. 30 szt; kod EAN: 3582186003954 ▪ Cabometyx, kabozantynib – tabletki, 20 mg tabl. Powl. 30 szt; kod EAN: 3582186003947
Kod ATC	L01XE26 – lek przeciwnowotworowy, inhibitor kinaz białkowych
Substancja czynna	Kabozantynib w postaci (S)- jableczanu kabozantynibu
Wnioskowane wskazanie	W leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC ang. renal cell carcinoma) u dorosłych pacjentów, u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF).
Dawkowanie	Zalecana dawka produktu CABOMETRYX wynosi 60 mg raz na dobę. Leczenie należy kontynuować do czasu, w którym pacjent nie będzie już odnosić korzyści klinicznych z leczenia lub do momentu wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności. Jeśli konieczne jest zmniejszenie dawki, zaleca się zmniejszyć ją do 40 mg na dobę, a następnie do 20 mg na dobę. W razie pominięcia dawki przez pacjenta, pacjent nie powinien przyjmować pominiętej dawki, jeśli do czasu przyjęcia kolejnej pozostało mniej niż 12 godzin.
Droga podania	Doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Kabozantynib jest małą cząsteczką, która hamuje liczne receptory kinaz tyrozynowych (RTK) związane ze wzrostem nowotworu i angiogenezą, patologiczną przebudową kości, opornością na leki i tworzeniem przerzutów nowotworu. Kabozantynib był badany w kierunku działania hamującego wobec szeregu kinaz i został zidentyfikowany jako inhibitor receptorów MET (białka receptorowego czynnika wzrostu hepatocytów) oraz VEGF (czynnika wzrostu śródbłonna naczyń). Ponadto kabozantynib hamuje inne kinazy tyrozynowe, w tym receptor GAS6 (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, receptor czynnika komórek macierzystych (KIT), TRKB, fms-podobną kinazę tyrozynową 3 (FLT3) i TIE-2.

Źródło: ChPL Cabometyx

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	21.07.2016, Europejska Agencja ds. Produktów leczniczych EU/1/16/1136/001-006 25.04.2016, Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy CABOMETRYX jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC) u dorosłych pacjentów, u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF).
Status leku sierocznego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania: Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

Źródło: ChPL Cabometyx, Cabometyx EMA, Cabometyx FDA

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) wydała pozwolenie na dopuszczenie na terenie USA kabozantynibu (produkty lecznicze Cabometyx 20mg, 40mg, 60mg) do obrotu we wnioskowanym wskazaniu w kwietniu 2016 roku, natomiast w dniu 21.07.2016 Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. *Committee for Medical Products for Human Use*), Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA, ang. *European Medicines Agency*), wydał pozytywną opinię

zalecającą przyznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Cabometyx, kabozantynib 20mg, 40mg, 60mg w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC).

Dodatkowo, w dokumencie EPAR (EPAR 2016) w części dotyczącej warunków i ograniczeń dotyczących bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego wskazano, że podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP (Plan zarządzania ryzykiem; ang. Risk Management Plan) i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. W dokumencie tym wskazano również zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu, z terminem do września 2017 r. „Badanie skuteczności po wydaniu pozwolenia (ang. PAES): W związku z brakiem pewności dotyczącej korzyści co do czasu przeżycia pacjentów z zaawansowanym nowotworem nerki, otrzymujących kabozantynib w stosunku do pacjentów otrzymujących ewerolimus, którzy progresują po zastosowaniu terapii VEGF TKI, podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić końcową analizę OS z XL 184-308 badania fazy III, randomizowanego, kontrolowanego badania zastosowania kabozantynibu (XL184) wobec ewerolimusu u pacjentów z przerzutowym nowotworem nerkowokomórkowym, u których doszło do progresji po otrzymaniu uprzednio leczenia inhibitorem receptora kinazy tyrozynowej VEGF (TKI VEGFR)”.

Źródło: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/208692s000lbl.pdf, ChPL Cabometyx, EPAR 2016

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Jak do tej pory Agencja nie oceniała produktu leczniczego Cabometyx we wskazaniach wnioskowych i innych niż wnioskowane. Po przeszukaniu strony internetowej Agencji udało się odnaleźć rekomendację i stanowisko z dnia 8 czerwca 2015 roku na temat produktu leczniczego Cometriq, który zawierał tę samą co Cabometyx, substancję czynną (kabozantynib), ale w postaci twardych kapsułek 20mg + 80mg w leczeniu w ramach programu lekowego „Leczenie raka rdzeniastego tarczycy kabozantynibem (ICD10 C73)”. Rekomendacja była negatywna, ze względu na brak przekonujących dowodów na efektywność kliniczną leku oraz istotne przekroczenie ustawowego progu efektywności kosztowej.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cabometyx, kabozantynib – tabletki, 60 mg tabl. Powł. 30 szt; kod EAN: 3582186003961 – [redacted] ▪ Cabometyx, kabozantynib – tabletki, 40 mg tabl. Powł. 30 szt; kod EAN: 3582186003954 - [redacted] ▪ Cabometyx, kabozantynib – tabletki, 20 mg tabl. Powł. 30 szt; kod EAN: 3582186003947 - [redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatne
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Cabometyx jest wnioskowany do stosowania w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC) u dorosłych pacjentów, u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF), w ramach uzgodnionego programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”. Aktualnie w ramach tego programu lekowego, w leczeniu RCC refundowanych jest 6 substancji czynnych (sunitynib, sorafenib, pazopanib, aksytynib, ewerolimus oraz temsirolimus).

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC) u dorosłych pacjentów, u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF), w ramach uzgodnionego programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p><u>Kryteria kwalifikacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek 18 lat i powyżej ▪ histologicznie potwierdzone rozpoznanie raka nerkowokomórkowego z przeważającym (powyżej 50% utkania) komponentem jasnokomórkowym; ▪ nowotwór w stadium zaawansowanym; ▪ udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF); ▪ zmiany możliwe do obiektywnej oceny w badaniach obrazowych metodą komputerowej tomografii (KT) lub magnetycznego rezonansu (MR) z zastrzeżeniem konieczności potwierdzenia zmian w układzie kostnym przy użyciu badań obrazowych i według RECIST; ▪ nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne wcześniejsze wycięcie przerzutów i /lub radioterapia, o ile po leczeniu utrzymuje się stan bezobjawowy); ▪ nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne wcześniejsze wycięcie przerzutów i /lub radioterapia, o ile po leczeniu utrzymuje się stan bezobjawowy); ▪ wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; ▪ nieobecność niekontrolowanych chorób układu sercowo-naczyniowego; ▪ zadawalająca wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi: <ol style="list-style-type: none"> a) wyn ki badań czynności wątroby: <ul style="list-style-type: none"> – stężenie bilirubiny całkowitej nieprzekraczające 1.5-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta), – aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczające 3-krotnie górnej granicy normy, b) klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min, c) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem: <ul style="list-style-type: none"> – liczba płytek krwi większa lub równa $10^9/\text{mm}^3$, – bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych większa lub równa $1500/\text{mm}^3$, – poziom hemoglobiny większy lub równy 9,5 g/dl; ▪ czynność tarczycy prawidłowa lub wyrównana farmakologicznie; ▪ niewystępowanie stanów klinicznych, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają włączenie terapii <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego kwalif kowani są również pacjenci, którzy byli leczeni kabozantynibem w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego. Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p>
Kryteria dyskwalifikacji z programu lekowego	<ul style="list-style-type: none"> ▪ udokumentowana progresja w trakcie stosowania leku; ▪ wystąpienie objawów nadwrażliwości na kabozantynib lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; ▪ nawracająca lub nieakceptowalna toksyczność powyżej 3 stopnia według skali WHO; ▪ utrzymujący się stan sprawności 70 lub niższy według skali Karnofsky'ego; ▪ konieczność stosowania leków z grupy silnych inhibitorów CYP3A4; ▪ wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają prowadzenie leczenia; ▪ istotne pogorszenie jakości życia w trakcie stosowania leku.

Źródło: Proponowany program lekowy „Leczenie raka nerki (ICD10 C64)”

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Analitycy Agencji nie mieli zastrzeżeń co do kategorii refundacyjnej, przynależności do grupy limitowej, poziomu odpłatności oraz możliwości wprowadzenia RSS.

3.2. Problem zdrowotny

ICD10: C64 – Nowotwór złośliwy nerki, z wyjątkiem miedniczki nerkowej

Definicja

Rak nerkowokomórkowy (RCC ang .renal 12an carcinoma) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się w większości przypadków z nabłonka cewek krętych bliższych, a bardzo rzadko z innych struktur nerki. Jest trzecim pod względem zachorowalności nowotworem złośliwym układu narządów moczowo-płciowych i stanowi około 80–90% wszystkich guzów nerek.

Źródło: Szczekł k 2016

Klasyfikacja

Podział RCC w zależności od morfologii, uwarunkowań genetycznych i rodzaju komórek, z których się wywodzi, przedstawiono w tabeli:

Tabela 5. Podział i charakterystyka nowotworów nerkowokomórkowych

Typ	Odsetek przypadków w grupie nabłonkowych nowotworów nerki	Typowe mutacje genetyczne	Charakter guza	Obraz histopatologiczny
Rak jasnokomórkowy wywodzący się z komórek cewek bliższych	65-75	Zespół VHL	Sporadyczny, jednostronny, ograniczony, bogato unaczyniony	Komórki okrągłe z dużą ilością cytoplazmy bogatej w cholesterol, glikogen i lipidy
Rak brodawkowaty wywodzący się z komórek cewek bliższych (<i>chromophilic carcinoma</i>)	10-15	Dotyczy C-metioniny (podtyp 1) lub hydratazy fumaranu (podtyp2)	Obustronny, wielogniskowy	Komórki zawierające ziarnistości zasadochłonne lub kwasochłonne, tworzące struktury brodawkowe lub cewkowe, ubogo unaczynione
Rak chromofobny (<i>chromophobic carcinoma</i>)	5	Zespół Brit-Hogg-Dube (BHD)	Rak najlepiej rokujący	Komórki z przezroczystą cytoplazmą zawierające struktury siateczkowate, mikro-naczynia
Onocytoma	5	Zespół Brit-Hogg-Dube (BHD)	Rak dobrze rokujący	Komórki kwasochłonne

Inne typy RCC, stanowiące <1% przypadków, to charakteryzujące się złym rokowaniem: rak wywodzący się z cewki zbiorczej (Belliniego) i rak rdzeniasty.

Źródło: PTOK 2013

Ocena Zaawansowania

Tabela 6. Klasyfikacje zaawansowania klinicznego RCC według sytemu TNM

T	Guz pierwotny
TX	Nie można ocenić guza pierwotnego
T0	Nie stwierdza się guza pierwotnego
T1	Guz o największym wymiarze ≤ 7 cm, ograniczony do nerki
T1a	Guz o największym wymiarze ≤ 4 cm, ograniczony do nerki
T1b	Guz o największym wymiarze > 4 cm i ≤ 7 cm, ograniczony do nerki
T2	Guz o największym wymiarze > 7 cm, ograniczony do nerki
T2a	Guz o największym wymiarze > 7 cm i ≤ 10 cm, ograniczony do nerki
T2b	Guz o największym wymiarze > 10 cm, ograniczony do nerki
T3	Guz wrasta w duże naczynia żyłne lub nacieka tkanki około-nerkowe; nie ma nacieku nadnercza po stronie zajętej nerki i przekraczania powięzi Geroty
T3a	Guz z makroskopowo stwierdzanym zajęciem światła żyły nerkowej lub jej dużych dopływów segmentalnych (zawierających w ścianie mięśniówkę) a bo naciekający tkankę tłuszczową około-nerkową i/lub zatoki nerki, ale bez przekraczania powięzi Geroty
T3b	Nowotwór z makroskopowo stwierdzanym zajęciem światła żyły głównej dolnej poniżej przepony
T3c	Nowotwór z makroskopowo stwierdzanym zajęciem światła żyły głównej dolnej powyżej przepony lub naciekający jej ścianę
T4	Nowotwór naciekający poza powięź Geroty, w tym z zajęciem „przez ciągłość” nadnercza po stronie zajętej nerki
N	Regionalne węzły chłonne
NX	Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
N0	Nie stwierdza się przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych \
N1	Przerzut w pojedynczym regionalnym węźle chłonnym
N2	Przerzuty w > 1 węźle chłonnym
M	Przerzuty odległe
M0	Nie stwierdza się przerzutów odległych
M1	Obecny przerzut odległy

Źródło: PTOK2013

Tabela 7. Stopnie zaawansowania klinicznego TNM raka nerkowokomórkowego

Stopień I	T1, N0, M0
Stopień II	T2, N0, M0
Stopień III	T3, N0, M0 T1-3, N1, M0
Stopień IV	T4, każde N, M0 Każde T, N2, M0 Każde T, każde N, M1

Źródło: PTOK 2013

Epidemiologia

Rak nerkowokomórkowy stanowi 2–3% nowotworów złośliwych. Jego największą częstość odnotowuje się w Europie Zachodniej i w Stanach Zjednoczonych. Rak nerkowokomórkowy jest najczęstszym typem łitego nowotworu (ok. 90% wszystkich nowotworów złośliwych nerki). Wśród chorych dominują mężczyźni, a szczyt zachorowań obserwuje się między 60 a 70 rokiem życia. Według Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2014 roku w Polsce odnotowano 4921 nowych zachorowań (2987 u mężczyzn i 1934 u kobiet) i 2525 zgonów (odpowiednio, 1591 i 934) spowodowanych RCC — standaryzowany współczynnik zachorowalności wyniósł 7,5/100 000/rok, a standaryzowany współczynnik umieralności miał wartość 3,27/100 000/rok..

Tabela 8. Zachorowalność na nowotwory nerki w Polsce w latach 1990-2014. Dane KRN

Płeć	1990	1995	2000	2005	2010	2013	2014
Mężczyźni	1511	2041	2162	2260	2736	3111	2987
Kobiety	1082	1409	1462	1479	1908	2032	1934
Ogółem	2593	3450	3624	3739	4644	5143	4921

Tabela 9. Umieralność na raka nowotwory nerki w Polsce w latach 1990-2014. Dane KRN

Płeć	1990	2000	2010	2013	2014
Mężczyźni	1263	1416	1574	1611	1591
Kobiety	696	840	954	937	934
Ogółem	1959	2256	2528	2548	2525

Źródło: Szczeklik 2016, PTOK 2013, <http://onkologia.org.pl/raporty/>

Etiologia i patogeneza

Przeważającą większość RCC stanowią raki sporadyczne — tylko około 5% jest uwarunkowanych genetycznie jako składnik dziedzicznych zespołów (m.in. zespołu von Hippel-Lindau, zespołu dziedzicznego brodawkowatego RCC).

Najważniejszymi czynnikami etiopatogenetycznymi związanymi z trybem życia są:

- palenie tytoniu,
- otyłość,
- nadciśnienie tętnicze,
- narażenia zawodowe (wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne, trichloroetylen, perchloroetylen, kadm, azbest),
- nabyta torbielowatość nerek u chorych leczonych dializami z powodu schyłkowej niewydolności nerek,
- napromienianie miednicy.

Źródło: Szczeklik 2016

Rozpoznanie

Wiele nowotworów nerek nie powoduje objawów i ich wykrycie w badaniu palpacyjnym jest możliwe dopiero w późnym stadium choroby. Obecnie ponad połowę nowotworów nerki rozpoznaje się przypadkowo podczas badań obrazowych [ultrasonografii (USG) lub komputerowej tomografii (TK) jamy brzusznej] wykonywanych

z innych przyczyn]. Klasyczną triadę — ból w okolicy lędźwiowej, krwimocz i wyczuwalny palpacyjnie guz — stwierdza się rzadko (6–10%). Rozpoznanie histopatologiczne (konieczne przed rozpoczęciem jakiegokolwiek leczenia systemowego) jest ustalane na podstawie oceny preparatu po nefrektomii lub preparatu z biopsji przezskórnej, która jest coraz częściej wykorzystywana w diagnostyce. Rośnie znaczenie biopsji gruboigłowej przy kwalifikacji do leczenia systemowego, ablacji lub w rozpoznawaniu nawrotów. W 60-70% rozpoznawanych RCC, zmiana jest ograniczona do nerki. W 10-15% przypadków występują regionalne przerzuty do okolicznych węzłów chłonnych i naciekanie narządów sąsiednich np. nadnercza, a w 20-25% można zaobserwować przerzuty odległe, najczęściej do płuc, kości, mózgu lub wątroby. W rozpoznaniu RCC pomocne mogą być również badania krwi. Niedokrwistość występuje u 30-80% chorych, u 5-20% chorych we krwi występuje zwiększona aktywność enzymów wątrobowych i fosfatazy zasadowej, bez związku z obecnością przerzutów w wątrobie, natomiast u 5-15% pacjentów, w wyniku produkcji przez komórki nowotworowe substancji pobudzających osteoklasty, można zdiagnozować hiperkalcemie. Rzadko bo u około 1-5% chorych stwierdza się czerwonice, która spowodowana jest stałą nadmierną produkcją erytropoetyny przez komórki rakowe.

Źródło: PTOK 2013, Szczekl k 2016

Rokowanie

Na rokowanie u chorych na RCC wpływają czynniki:

- anatomiczne (uwzględniane w ocenie stopnia zaawansowania wg systemu TNM);
- histologiczne (stopień złośliwości wg Fuhrman, podtyp raka, różnicowanie mięsakowate, martwica nowotworu oraz naciekanie układu kanalików zbiorczych);
- kliniczne (stan ogólny chorego, obecność miejscowych objawów klinicznych, wyniszczenie, niedokrwistość i liczba płytek krwi);
- molekularne [m.in. anhydraza węglanowa IX, śródbłonkowo-naczyniowy czynnik wzrostu (VEGF, vascular endothelial growth factor), czynnik aktywowany niedotlenieniem (HIF, hypoxia inducible factor) nie mają na razie znaczenia praktycznego].

W badaniu EURO CARE-4 odsetek przeżyć 5-letnich wśród chorych na RCC rozpoznanego w latach 1995–1999 wyniósł w Polsce 53,8% (dane obejmowały tylko 6% zachorowań), a średnia w krajach europejskich miała wartość 58%. W USA odsetek przeżyć 5-letnich w zależności od stopnia zaawansowania u chorych na RCC rozpoznanego w latach 2001-2002 wyniósł: I – 80,9%; II – 73,7%; III – 53,3%; IV – 8,2%.

Tabela 10. Kategorie rokownicze według MSKCC

Kategoria rokownicza	Liczba czynników	Częstość występowania (%)	Mediana czasu do progresji (mies.)	Mediana czasu przeżycia (mies.)
Korzystna	0	18	8	30
Pośrednia	1-2	62	5	14
Niekorzystna	3-5	20	2,5	5

Źródło: PTOK 2013, Szczekl k 2016

Leczenie

A. Nefrektomia radykalna

Doszczętne usunięcie nerki z guzem, torebką tłuszczową, blaszkami powięzi nerkowej, nadnerczem oraz regionalnymi węzłami chłonnymi. Operację przeprowadza się z dostępu przezotrzewnowego lub lędźwiowego, w zależności głównie od wielkości guza oraz możliwości szybkiego dotarcia do szypuły naczyniowej nerki. Dostęp przezotrzewnowy wybiera się zwykle, gdy czop nowotworowy dochodzi do żyły głównej dolnej lub prawego przedsionka serca. Wtedy dodatkowo wykonuje się trombektomię (tj. usunięcie czopu nowotworowego ze światła żyły), a w razie konieczności również rekonstrukcję żyły. Nefrektomię laparoskopową z dostępu lędźwiowego wykonuje się w przypadku mniejszych guzów nerki (<10 cm). W każdym przypadku usuwa się regionalne węzły chłonne, w celu określenia stopnia zaawansowania wg klasyfikacji TNM. Nefrektomia jest metodą umożliwiającą wyleczenie jedynie wtedy, gdy podczas operacji zostanie usunięty cały guz. Dla większości chorych z uogólnionym nowotworem nefrektomia ma znacznie paliatywne i wymagają oni zastosowania leczenia systemowego.

Źródło: PTOK 2013, Szczekl k 2016

B. Operacja nerkooszczędzająca (ang. nephron sparing surgery – NSS)

Polega na usunięciu guza z marginesem zdrowych tkanek i pozostawieniu niezmiętej części nerki. Operację taką można rozważyć jedynie u wybranych chorych, u których niewielki guz (do 4 cm) znajduje się w obrębie górnego lub dolnego bieguna nerki bądź obwodowo w środkowej części nerki, albo jeżeli stwierdza się istotne wskazania do zachowania nerki (np. jedyna nerka, guzy obu nerek, istotne upośledzenie czynności drugiej nerki). Nefrektomia częściowa wykonywana metodą otwartą lub laparoskopowo w raku ograniczonym do narządu wiąże się z rokowaniem porównywalnym z nefrektomią radykalną. U chorych, których stan zdrowia nie pozwala na przeprowadzenie zabiegu operacyjnego, lub w przypadku chorych z krótkim przewidywalnym czasem przeżycia sugerowane są alternatywne metody leczenia RCC, takie jak przezskórne techniki z kontrolą radiologiczną oraz techniki minimalne inwazyjne np. przezskórna ablacja z wykorzystaniem fal o częstotliwości radiowej, krioablacja, ablacja z wykorzystaniem mikrofal, lasera czy ablacja zogniskowaną wiązką fal ultradźwiękowych o dużym natężeniu.

Źródło: PTOK 2013, Szczekł k 2016

C. Embolizacja tętnicy nerkowej

Embolizacja tętnicy nerkowej jest wykonywana w RCC jako zabieg przygotowujący do nefrektomii lub jako zabieg paliatywny. Jego celem jest zahamowanie krwimoczu, zmniejszenie masy guza oraz ograniczenie krążenia obocznego. W większości przypadków po embolizacji przejściowo występują: ból w okolicy lędźwiowej, nudności, wymioty, wzrost temperatury ciała i ciśnienia tętniczego.

Źródło: PTOK 2013, Szczekł k 2016

D. Paliatywne leczenie operacyjne

Jest brane po uwagę, gdy doszczętne usunięcie guza jest niemożliwe, ale jego znaczny rozmiar lub masywne przerzuty do węzłów chłonnych są przyczyną powikłań ze strony innych narządów. Paliatywna nefrektomia jest także składową składową skojarzonego leczenia, niektórych chorych w IV stadium zaawansowania.

Źródło: PTOK 2013

E. Chemioterapia i radioterapia

Klasyczna chemioterapia jest nieskuteczna u zdecydowanej większości chorych. Nie wykazano także wpływu pooperacyjnej radioterapii na ogólne przeżycie i przeżycie wolne od nawrotu choroby u chorych po nefrektomii.

Źródło: PTOK 2013, Szczekł k 2016

F. Immunoterapia

Immunoterapia z zastosowaniem cytokinin przez wiele lat stanowiła podstawę leczenia systemowego w zaawansowanej postaci RCC (mediana czasu przeżycia całkowitego u chorych poddanych tej formie leczenia była o niespełna 4 miesiące większa w porównaniu z chorymi, u których jej nie zastosowano). Skuteczność immunoterapii jest uwarunkowana wykonaniem nefrektomii, ponieważ wzrost i progresja RCC są uzależnione od immunosupresji systemowej, indukowanej czynnikami wytwarzanymi przez rozwijający się nowotwór. Immunoterapia interferonem α powinna być stosowana jedynie u chorych z korzystnym rokowaniem według klasyfikacji MSKCC, po nefrektomii i z przerzutami ograniczonymi do płuc.

Źródło: PTOK 2013

G. Leczenie celowane

Wprowadzenie leków ukierunkowanych molekularnie – inhibitorów receptorowych kinaz tyrozynowych : sunitynib, sorafenib, pazopanib, aksytynib i kabozantynib; inhibitorów kinazy serynowo-treoninowej mTOR: Temsirolimus i ewerolimus; przeciwciała monoklonalne anty-VEGF: bewacyzumab – poprawiło rokowanie w zaawansowanej postaci RCC poprzez wydłużenie mediany czasu przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby

Źródło: PTOK 2013, Szczekł k 2016

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

3.3.1. Opinie ekspertów

Tabela 11. Liczebność populacji wnioskowanej – oszacowania ekspertów klinicznych

Parametr	Prof. dr hab. N. med. Maciej Krzakowski – Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Dr n. med. Beata Jagielska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
Liczba dorosłych chorych z nowotworem złośliwym nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej (ICD10 C64)	Okolo 5000 (oszacowanie własne eksperta) 4921 (dane KRN z 2014 roku)	4164 (oszacowanie własne eksperta)
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Okolo 60% chorych spośród wszystkich chorych otrzymujących leczenie I linii.	250 (oszacowanie własne eksperta)
Odsetek osób, u których aktualna technologia jest stosowana.	1. Ewerolimus – 70% chorych leczonych w ramach II linii. 2. Aksytnib – 30% chorych leczonych w ramach II linii. 3. Sorafenib – 10% chorych leczonych w ramach II linii. 4. Niwolumab – 50% chorych leczonych w ramach II linii.	-
Odsetek osób, u których oceniana technologia mogłaby być zastosowana zamiast aktualnej metody.	1. Ewerolimus – 50% chorych leczonych w ramach II linii. 2. Aksytnib – 80% chorych leczonych w ramach II linii. 3. Sorafenib – 100% chorych leczonych w ramach II linii. 4. Niwolumab – nd – lek nie jest refundowany	-

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- 1) Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) z 2013 roku (PTOK2013)
- 2) European Society For Medical Oncology (ESMO) z 2016 roku (ESMO 2016)
- 3) European Association of Urology (EAU) z 2016 roku (EAU 2016)
- 4) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) z 2016 roku (NCCN 2016)
- 5) Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE) z 2015 roku (KCE2015)
- 6) Alberta Health Services (AHS) z 2013 roku (AHS 2013)

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 10.05.2017. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NCCN, 2017 USA	<p>Główną formą leczenia RCC jest interwencja chirurgiczna. W zależności od stopnia zaawansowania nowotworu, zakres tej operacji jest różny – od częściowej po całkowitą nefrektomię, z wycięciem pobliskich naczyń krwionośnych i limfatycznych. W przypadku kiedy jasnokomórkowy rak nerkowokomórkowy jest w IV stadium zaawansowania, pacjentom, u których nastąpił nawrót choroby lub nowotwór jest nieoperacyjny zaleca się stosowanie w: Pierwszej linii leczenia, która opiera się na zastosowaniu następujących leków:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sunityn b (kat.1) ▪ Temsirolimus (u pacjentów słabo rokujących kat. 1) ▪ Bewacyzumab w skojarzeniu z INF (kat. 1) ▪ Pazopanib (kat.1) ▪ Wysokich dawek IL-2 u pacjentów w dobrym stanie z normalnie funkcjonującymi organami (kat.2A) ▪ Aksytynib (kat. 2) ▪ Sorafenib u wybranych pacjentów (kat. 2A) ▪ Najlepsze leczenie podtrzymującego/ radioterapii paliatywnej, leczenia przerzutów. <p>Drugiej linii leczenia pacjentów z nieoperacyjnymi/ nawracającymi guzami RCC w stadium IV:</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ u których wcześniejsze terapie gemcitabiną + doxorubicyną / gemcitabiną + sunitinib wykazały korzyści, jest zastosowanie leków: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kabozantynib (kat.1, w oparciu o wyniki badań fazy III, według których, kabozantynib powinien być poddany w pierwszej kolejności przed Ewerolimusem.) ▪ Niwolumab (kat.1, w oparciu o wyniki badań fazy III, według których, Niwolumab powinien być poddany w pierwszej kolejności przed Ewerolimusem.) ▪ Ewerolimus (kat. 1) ▪ Lenwatynib + Ewerolimus (kat.2A) ▪ Sorafenib (kat.2A) ▪ Sunityn b (kat.2A) ▪ Pazopanib (kat.2A) ▪ Temsirolimus (kat.2B) ▪ Bewacyzumab (kat.2B) ❖ po niepowodzeniu leczenia cytokinami: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Aksytynib (kat. 1) ▪ Sorafenib (kat. 1) ▪ Sunityn b (kat. 1) ▪ Pazopanib (kat. 1) ▪ Temsirolimus (kat. 2A) ▪ Bewacyzumab (kat. 2A) <p>oraz najlepsze leczenie podtrzymujące lub radioterapia paliatywna.</p> <p>NCCN nadaje kategorie doniesieniom naukowym: kategoria 1 - oparta na badaniach o wysokiej wiarygodności- NCCN uznaje, że interwencja jest właściwa, kategoria 2A – oparta na badaniach o niższej wiarygodności – NCCN uznaje, że interwencja jest właściwa, kategoria 2B – oparta na badaniach o niższej wiarygodności – NCCN uznaje, że interwencja jest w stosunkowo właściwe kategoria 3 – oparte na badaniach o jakiegokolwiek wiarygodności – NCCN nie uznaje interwencji za właściwą Rekomendacje są wydawane na podstawie dowodów o kategorii co najmniej 2A.</p>

<p>NCI, 2016 USA</p>	<p>Podstawową formą leczenia jest resekcja chirurgiczna, która nawet u pacjentów z rozlokowanymi guzami odgrywa ważną rolę w zmniejszeniu objawów związanych z guzem pierwotnym lub ektopową produkcją hormonów. Ze względu na stadium zaawansowania nowotworu, stosuje się różne strategie mające na celu polepszyć stan zdrowia pacjentów.</p> <p>RCC w I stadium (typy T1, N0,M0) i II stadium (typy T2, N0, M0):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leczenie chirurgiczne (radykałna, częściowa, prosta nefrektomia). ▪ Radioterapia – jako forma terapii paliatywnej w celu złagodzenia objawów u pacjentów, którzy nie mogą być poddani zabiegowi chirurgicznemu. ▪ Embolizacja tętnic – także jako terapia paliatywna. <p>RCC w III stadium (typy T1/T2, N1, M0; T3, N0/N1, M0; T1-T3c, N1,M0):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leczenie chirurgiczne (radykałna nefrektomia z usunięciem okolicznych naczyń krwionośnych i limfatycznych). ▪ Embolizacja tętnic po nefrektomii. ▪ Radioterapia – jako forma terapii paliatywnej w celu złagodzenia objawów i polepszenia jakości życia. <p>RCC w stadium IV (typy T4,każde N, M0; każde T, każde N, M1) – Pacjenci w tym stadium mają bardzo małe szanse na wyleczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leczenie chirurgiczne (radykałna nefrektomia z usunięciem okolicznych naczyń krwionośnych i limfatycznych). ▪ Radioterapia – jako forma terapii paliatywnej w celu złagodzenia objawów i polepszenia jakości życia. ▪ Terapie biologiczne. Np. podawanie interferonu α lub interleukiny 2 ▪ Terapie ukierunkowane – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków zatwierdziła użycie nowych substancji, które koncentrują się na konkretnych szlakach sygnałowych, takich jak: sunitynib, sorafenib, pazopanib, aksytynib, ewerolimus, temsirolimus oraz kabozantynib.
<p>EUA, 2016 Europa</p>	<p>Europejskie Stowarzyszenie Urologiczne nie rekomenduje zastosowania chemioterapii jako monoterapii w przypadku raka nerkowokomórkowego z przerzutami.</p> <p>Pierwsza linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Monoterapia interferonem α lub dużymi dawkami interleukiny 2 może być rekomendowana w leczeniu jasnokomórkowego raka nerkowokomórkowego dającego przerzuty u wybranych, dobrze rokujących pacjentów, ale ze względu na występowanie efektów ubocznych zaleca się stosowanie terapii celowanej. ▪ Sunitynib i pazopanib są rekomendowane w leczeniu chorych na zaawansowany/ dających przerzuty jasnokomórkowych RCC. ▪ Bewacyzumab w połączeniu z interferonem α jest zalecany u pacjentów z jasnokomórkowym nowotworem RCC o korzystnym lub umiarkowanym rokowaniu. ▪ W przypadku pacjentów słabo rokujących zaleca się stosowanie Temsirolimusu. <p>Druga linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Niwolumab jest rekomendowany do użycia u pacjentów z jasnokomórkową formą RCC, u których nastąpiła progresja po pierwszej linii leczenia ukierunkowanego przeciwko VEGF, niezależnie od rokowań. Rekomendacja wydana została na podstawie przewagi czasu całkowitego przeżycia (OS) niwolumabu nad ewerolimusem. ▪ Kabozantynib jest rekomendowany do użycia u pacjentów z jasnokomórkową formą RCC, u których nastąpiła progresja po pierwszej linii leczenia ukierunkowanego przeciwko VEGF, niezależnie od rokowań. Rekomendacja wydana została na podstawie przewagi czasu wolnego od progresji choroby (PFS) kabozantynibu nad ewerolimusem. ▪ Aksytynib i sorafenib mogą być stosowane u pacjentów z jasnokomórkową formą RCC, u których nastąpiła progresja po pierwszej linii leczenia ukierunkowanego przeciwko VEGF, niezależnie od rokowań. ▪ Ewerolimus nie powinien być stosowany, gdy dostępne są wyżej wymienione leki, ale w przypadku ich braku można go użyć w drugiej linii terapii. <p>Trzecia linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Niwolumab, kabozantynib, ewerolimus są zalecane po niepowodzeniu terapii skierowanej przeciwko VEGF. ▪ Sorafenib jest zalecany po niepowodzeniu terapii skierowanej przeciwko VEGF oraz niepowodzeniu terapii wykorzystującej inhibitor mTOR. ▪ Aksytynib, kabozantynib oraz ewerolimus są zalecane do stosowania po niepowodzeniu terapii skierowanej przeciwko VEGF oraz niepowodzeniu terapii wykorzystującej niwolumab .

<p>ESMO, 2016 Europa</p>	<p>Pierwsza linia leczenia dla pacjentów z korzystnym lub umiarkowanym rokowaniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Podstawę leczenia stanowią: bewacyzumab w połączeniu z interferonem, sunityn b i pazopanib (IA), które w badaniach trzeciej fazy wykazują poprawę wskaźnika przeżycia bez progresji choroby w porównaniu do placebo / stosowania interferonu. ▪ Alternatywą jest stosowanie sorafenibu (IIB), wysokich dawek interleukiny 2 (IIIC) i małych dawek interferonu w połączeniu z bewacyzumabem (IIIA). ▪ Monoterapia z zastosowaniem interferonu α nie jest już rekomendowana jako standardowa opcja leczenia RCC (ID). ▪ Badania kliniczne fazy II donoszą, że kabozantynib ma lepsze działanie niż sunitynib, co sugeruje, że w przyszłości może on zostać włączony jako standardowa forma leczenia guzów nerkowokomórkowych. <p>Pierwsza linia leczenia dla pacjentów ze słabym rokowaniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Temsirolimus jako standardowa terapia (IIA) ▪ Alternatywę stanowi zastosowanie sunitynibu (IIB), lub sorafenibu (IIIB) <p>Duga linia leczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Po niepowodzeniu terapii wykorzystującej cytokininy: <ul style="list-style-type: none"> • Sorafenib (IA), pazopanib (IIA), aksytyn b (IIA), • Ewentualnie można zastosować sunitynib (III), • Terapia celowana na VEGF stosowana obecnie jako standard w pierwszej linii leczenia, powoduje znaczący spadek częstości terapii wykorzystującej cytokininy. ▪ Po leczeniu pierwszą linią wykorzystującą terapię ukierunkowaną na VEGF zaleca się: <ul style="list-style-type: none"> • Aksytynib (IIB) i ewerolimus (IIB) • Opierając się na ostatnio opublikowanych badaniach III fazy, alternatywną formą leczenia może być zastosowanie sorafenibu (IIIB) • Ostatnio przeprowadzone dwa duże badania kliniczne, wskazują na znaczące polepszenie wskaźnika przeżywalności całkowitej i wskaźnika odpowiedzi po zastosowaniu niwolumabu (inhibitor białka programowanej śmierci 1) oraz kabozantynibu w porównaniu do ewerolimusu. W badaniu kabozantynibu dodatkowo stwierdzono poprawę przeżywalności wolnej od progresji choroby. Wyniki te istotnie wpłynęły na podejście do drugiej linii leczenia nowotworu nerkowokomórkowego. Ze względu na dostępności ESMO zaleca: <ul style="list-style-type: none"> – W przypadku, gdy dostępny jest jedynie niwolumab – jest on rekomendowany(IA), – W przypadku, gdy dostępny jest niwolumab i kabozantynib – rekomendowane jest zastosowanie któregośkolwiek z nich (IA), – W przypadku, gdy żaden z leków (niwolumab / kabozantynib) nie jest dostępny – rekomendowany jest ewerolimus (IIB) lub aksytynib (IIB). • Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków oraz Europejski Komitet ds. Produktów Lecznicznych Stosowanych u Ludzi, zatwierdziły niedawno stosowanie Lenvatinibu w połączeniu z ewerolimusem na podstawie zrandomizowanego badania na 150 pacjentach. Wielkość tego badania, nie jest jednak wystarczająca, aby można było zawrzeć rekomendacje do stosowania lenvatinibu w połączeniu z Ewerolimusem w najnowszych wytycznych ESMO. <p>Trzecia linia leczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjentom, którzy do tej pory odbyli leczenie dwoma inhibitorami kinazy tyrozynowej, rekomenduje się użycie niwolumabu lub kabozantynbu (IIA). W przypadku, gdy oba te leki nie są dostępne, standardowym postępowaniem jest zastosowanie ewerolimusu (IIB). ▪ Pacjentom, którzy do tej pory odbyli leczenie jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej i niwolumabem, rekomenduje się zastosowanie kabozantynbu (VA). Gdy lek jest niedostępny zaleca się użycie ewerolimusu lub aksytynibu (IVC). ▪ Pacjentom, którzy do tej pory odbyli leczenie jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej i kabozantynbem, rekomenduje się niwolumab (VA), a także ewerolimus lub aksytynib (VB). ▪ Pacjentom, którzy wcześniej byli leczeni terapią celowaną przeciwko VEGF i inhibitorem mTOR, zaleca się stosowanie sorafenibu (IIB) jak również dodatkowo – niwolumab i kabozantynib (VA). W ostateczności można próbować terapii wykorzystującej inny inhibitor kinazy tyrozynowej lub powtórzyć stosowaną wcześniej terapię tym samym TKI (IVB).
--	---

<p>AHS,2013 Kanada</p>	<p>Wskazania do leczenia pacjentów z zdiagnozowanym RCC w stadium zaawansowania T1-3,N0.</p> <p>Pierwsza linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Aktywny nadzór</u> obejmujący: biopsje powtarzane co 6 miesięcy, w celu kontroli stanu guza. W przypadku progresji choroby, należy rozważyć interwencje medyczne. ▪ <u>Interwencja chirurgiczna</u>: częściowa nefrektomia powinna być zabiegiem przeprowadzonym we wszystkich przypadkach, w których rozważa się interwencję chirurgiczną. Jeśli nie można wykonać nefrektomii częściowej, należy wykonać nefrektomię laparoskopowo, natomiast jeśli jej wykonanie jest niemożliwe, należy rozważyć otwartą operację nefrektomii. Tam gdzie to możliwe, nie należy usuwać nadnercza. ▪ <u>Terapie mało inwazyjne</u>: dla leczenia głównie guzów RCC w stadium zaawansowania T1a rekomenduje się ablację za pomocą fal radiowych (RFA) – przeszskórnie dla guzów T1a o rozmiarach 2-4 cm, lub krioablację – przeszskórnie lub laparoskopowo dla guzów T1 o rozmiarach 2-5,5cm. Decyzja o leczeniu musi być skonsultowana z urologiem. <p>Wskazania do leczenia pacjentów z zdiagnozowanym RCC w stadium zaawansowania T4, N1-2, M</p> <p>Pierwsza linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sunitynib – w leczeniu nowotworu RCC dającego przerzuty (na podstawie danych z badania klinicznego III fazy). Z powodu dużej toksyczności pacjenci powinni być obserwowani pod kątem tolerancji na leczenie, głównie osoby, które miały wcześniejsze problemy z układem sercowo-naczyniowym. Cykl leczenia sunitynibem powinien trwać 6 tygodni, podczas których lek w dawce 50mg/ dobę powinien być podawany przez 4 tygodnie, po których następuje 2 tygodniowa przerwa. ▪ Temsirolimus –w leczeniu nowotworu RCC dającego przerzuty u pacjentów słabo rokujących (na podstawie wyników badań III fazy) 25mg dożylnie raz na tydzień. Efekty uboczne i działania nieporządne powinny być monitorowane co tydzień, a następnie co 2 tygodnie. Efekty stosowania leku powinno dać się zaobserwować po 8 tygodniach terapii. ▪ Pazopan b – w leczeniu nowotworu RCC dającego przerzuty (na podstawie danych z badania klinicznego III fazy) u pacjentów, którzy nie tolerują sunitynibu. Podczas terapii należy kontrolować czynność wątroby co najmniej raz na dwa tygodnie. Lek w dawce 800mg dziennie podawać drogą doustną. Leczenie powinno być kontynuowane aż do progresji choroby lub nietolerancji pacjenta. <p>Druga linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sunityn b – w leczeniu nowotworu RCC dającego przerzuty po nieudanej terapii cytokinami (na podstawie danych z badania klinicznego II fazy). ▪ Sorafenib – w leczeniu nowotworu RCC po nieudanej terapii cytokinami (na podstawie wyników randomizowanego badania III fazy, które wykazują większą efektywność niż najlepsza terapia podtrzymująca). Ze względu na wysoką toksyczność pacjenci poddani terapii powinni być monitorowani po każdym cyklu leczenia. Każdy cykl leczenia powinien trwać 6 tygodni w ciągu, których powinno się podawać 400mg leku dwa razy dziennie. Leczenie kontynuować do progresji choroby bądź braku tolerancji pacjenta na lek. ▪ Ewerolimus – standardowe leczenie jako druga linia terapii u dających przerzuty RCC po nieudanej terapii sunitynibem, sorafenibem lub oboma (na podstawie wyników band fazy III). Ze względu na dużą toksyczność, dawki leku powinny być dobierane indywidualnie dla pacjentów, którzy powinni być monitorowani po każdym cyklu terapii (6tygodni).
<p>PTOK, 2013 Polska</p>	<p>I linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Korzystne rokowanie i przerzuty ograniczone do płuc, rak jasnokomórkowy lub nowotwór z przeważającym komponentem jasnokomórkowym po nefrektomii: <ul style="list-style-type: none"> ▪ immunoterapia cytokinami (interferon α.); ❖ rokowanie korzystne i pośrednie, rak jasnokomórkowy lub nowotwór z przeważającym komponentem jasnokomórkowym po nefrektomii: <ul style="list-style-type: none"> ▪ można rozważyć zastosowanie sunityn bu lub pazopanibu; bewacyzumab skojarzony z interferonem, mimo opóźnienia wystąpienia progresji, nie wpływa na wydłużenie czasu przeżycia chorych w porównaniu z immunoterapią; ❖ rokowanie niekorzystne, różne typy histologiczne RCC: <ul style="list-style-type: none"> ▪ temsyrolimus jest jedynym lekiem o udowodnionej skuteczności w grupie niekorzystnego rokowania. <p>II lub III linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ po niepowodzeniu immunoterapii: <ul style="list-style-type: none"> ▪ obecnie w leczeniu chorych na zaawansowanego RCC, po niepowodzeniu immunoterapii cytokinami, wykorzystuje się sorafenib, pazopan b oraz aksytynib; ❖ po niepowodzeniu terapii inhibitorami kinaz tyrozynowych: <ul style="list-style-type: none"> ▪ po niepowodzeniu leczenia sunitynibem i/lub sorafenibem, ewerolimus zniżył czas przeżycia wolnego od progresji (zmniejszenie ryzyka względnego o 67%) w porównaniu z placebo, jednak nie odnotowano istotnego wpływu na czas przeżycia całkowitego; ▪ drugim lekiem o udowodnionej skuteczności u chorych leczonych innymi inhibitorami kinaz tyrozynowych jest aksytynib; ▪ sekwencyjne stosowanie inhibitorów kinaz tyrozynowych innych niż aksytynib (np. sorafen b po wcześniejszym leczeniu sunityn b) nie jest elementem standardowej praktyki klinicznej.

Źródło: NCCN 2017, NCI 2016, ESMO 2016, EUA 2016, KCE 2015, AHS 2013, PTOK 2013

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 9 ekspertów klinicznych. Otrzymano dwie odpowiedzi, które przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 13. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów

prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Według opinii eksperta 60% chorych leczonych pierwszą linią leczenia będzie wymagało zastosowania drugiej linii leczenia z użyciem kabozantyn bu we wnioskowanym wskazaniu. [oszacowania własne]
Odsetek pacjentów korzystających z aktualnych technologii oraz odsetek pacjentów, którzy będą leczeni ocenianą technologią w przypadku objęcia jej refundacją	<p>A) Ewerolimus, wykorzystywany w drugiej linii leczenia u 70% chorych na nowotwór nerkowokomórkowy. Po objęciu refundacją kabozantynibu, ekspert szacuje, że jego wykorzystanie zastąpi około 50% zastosowań ewerolimusu.</p> <p>B) Aksytynib, według opinii eksperta wykorzystywany jest u 30% chorych na RCC (około). Kabozantynib po objęciu refundacją mógłby być zastosowany u 80% chorych stosujących obecnie aksytynib.</p> <p>C) Sorafenib, który wedle oszacowań eksperta jest stosowany zaledwie u 10% chorych w drugiej linii leczenia i mógłby w całości zostać zastąpiony przez ocenianą technologię</p> <p>D) Niwolumab, nie jest lekiem refundowanym, ale według teoretycznych przypuszczeń eksperta mógłby być wykorzystany u 50% chorych drugiej linii leczenia.</p> <p>Ekspert nie udzielił odpowiedzi, która z wymienionych technologii jest najtańsza oraz nie wskazał najskuteczniejszej metody, ze względu na brak przeprowadzonych badań porównujących wszystkie wymienione wyżej leki. Ekspert zwrócił uwagę, że badania kliniczne sugerują:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Pod względem wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji choroby- aksytynib jest bardziej wartościowy niż sorafen b. 2) Pod względem wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji choroby i całkowitego przeżycia – niwolumabu jest bardziej wartościowy niż ewerolimus. 3) Pod względem wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji choroby i całkowitego przeżycia – kabozantynib jest bardziej wartościowy niż ewerolimus.
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	Obecnie w ramach leczenia drugiej linii u chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego finansowane są: ewerolimus, aksytyn b i sorafenib. Dwa ostanie są stosowane wymiennie z uwagi na swoją toksyczność. Najlepsze efekty (wydłużenie mediany przeżycia o około 32 miesiące) uzyskuje się stosując w pierwszej linii sunitynib, oraz w drugiej linii ewerolimus [badanie RECORD3], jednak istotnym ograniczeniem jest brak możliwości stosowania immunoterapii niwolumabem.
dr n. med. Beata Jagielska Konsultant wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Według opinii eksperta 250 chorych leczonych pierwszą linią leczenia będzie wymagało zastosowania drugiej linii leczenia z użyciem kabozantyn bu we wnioskowanym wskazaniu. [oszacowania własne]
Odsetek pacjentów korzystających z aktualnych technologii oraz odsetek pacjentów, którzy będą leczeni ocenianą technologią w przypadku objęcia jej refundacją	Ekspert nie udzielił informacji na ten temat, ale zaznaczył, że ewerolimus jest najskuteczniejszą aktualnie stosowaną technologią. Jako uzasadnienie swojej opinii, ekspert powołuje się na wyniki badań RECORD.

3.5 Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2017 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. Poz. 2017.51), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu jasnokomórkowego RNK są ewerolimus, aksytynib, sorafenib, sunitynib, pazopanib, temsirolimus, które aktualnie finansowane są w ramach katalogu B, tj. w ramach programu lekowego i są wydawane pacjentom bezpłatnie. Należy zauważyć, że w I linii leczenia stosowany jest sunitynib, pazopanib oraz temsirolimus (stosowany jest u pacjentów z niekorzystnym rokowaniem wg skali MSKCC), w II linii leczenia, po niepowodzeniu terapii cytokinami, refundowane są aksytynib, sorafenib, pazopanib, zaś **w II linii leczenia, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii lekami ukierunkowanymi molekularnie przeciwko VEGF** (tj. zgodnie z wnioskowanym wskazaniem) refundowany jest ewerolimus oraz aksytynib. Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 14. Produkty lecznicze refundowane w II linii leczenia jasnokomórkowego RNK

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Ewerolimus							
Afinitor, tabl., 5mg	30 tabl.	5909990711567	12 088,44	12 692,86	12 692,86	Bezpłatny	0
Afinitor, tabl., 10mg	30 tabl.	5909990711598	16 159,18	16 967,14	16 967,14	Bezpłatny	0
Aksytynib							
Inlyta, tabl., 1mg	56 tabl.	5909991004439	3 448,44	3 620,86	3 620,86	Bezpłatny	0
Inlyta, tabl., 5mg	56 tabl.	5909991004460	17 236,80	18 098,64	18 098,64	Bezpłatny	0
Sorafenib							
Nexavar, tabl. Powł., 200 mg	112 tabl.	5909990588169	15 659,73	16 442,72	16 442,72	Bezpłatny	0
Sunitynib							
Sutent, kaps. Twarde, 12,5 mg	28 szt.	5909990079377	5 340,36	5 607,38	5 607,38	Bezpłatny	0
Sutent, kaps. Twarde, 25 mg	28 szt.	5909990079384	10 680,72	11 214,76	11 214,76	Bezpłatny	0
Sutent, kaps. Twarde, 50 mg	28 szt.	5909990079391	21 361,45	22 429,52	22 429,52	Bezpłatne	0
Pazopanib							
Votrient, tabl. Powł., 200 mg	30 tabl.	5909990764877	2 980,80	3 129,84	3 129,84	Bezpłatne	0
Votrient, tabl. Powł., 200 mg	90 tabl.	5909990764884	8 942,40	9 389,52	9 389,52	Bezpłatne	0
Votrient, tabl. Powł., 400 mg	30 tabl.	5909990764891	5 961,60	6 259,68	6 259,68	Bezpłatne	0
Votrient, tabl. Powł., 400 mg	60 tabl.	5909990764907	11 923,20	12 519,36	12 519,36	Bezpłatne	0
Temsirolimus							
Torisel, koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg	1 fiolka (szklana) 1,2 ml koncentratu (25 mg/ml) oraz 1 fiolka (szklana) 2,2 ml rozcieńczalnika	5909990080663	3 909,34	4 104,81	4 104,81	Bezpłatne	0

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.51)

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 15. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Ewerolimus		<p>Komparatory zostały dobrane prawidłowo:</p> <ul style="list-style-type: none"> Aktualne wytyczne w drugiej linii leczenia (po niepowodzeniu wcześniejszej terapii lekami ukierunkowanymi molekularnie przeciwko VEGF) zalecają stosowanie ewerolimusu, aktytynibu oraz niwolumabu (patrz niżej). Oba leki są refundowane w ramach programu lekowego: „Leczenie raka nerki (ICD 10 C64). Według opinii eksperta – krajowego Konsultanta w dziedzinie onkologii klinicznej – Prof. Dr hab. Macieja Krzakowskiego ewerolimus obecnie stosowany jest u około 70% pacjentów II linii leczenia, natomiast aktytynib u około 30% chorych.
Aktytynib	<ul style="list-style-type: none"> obie substancje czynne są zarejestrowane w Europie we wnioskowanym wskazaniu; zarówno ewerolimus, jak i aktytyn b, był przedmiotem oceny AOTMiT oraz uzyskał pozytywną rekomendację Prezesa Agencji; oba leki są obecnie refundowane w Polsce w ramach programu lekowego: B.10. Leczenie raka nerki. 	
Niwolumab	<ul style="list-style-type: none"> niwolumab jest zarejestrowany w Europie we wnioskowanym wskazaniu; jest zalecany przez najnowsze wytyczne EAU 20106, ESMO 2016 NCCN 2016 oraz NICE 2016 w populacji pacjentów z jasnokomórkowym RCC, u których nastąpiła progresja po pierwszej lub drugiej linii leczenia lekami ukierunkowanymi molekularnie przeciwko VEGF; obecnie niwolumab nie jest refundowany w Polsce we wnioskowanym wskazaniu (w chwili tworzenia raportu, był on oceniany przez AOTMiT w populacji pacjentów z zaawansowanym RCC, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia antyangiogennego (negatywna opinia Rady Przejrzystości i negatywna rekomendacja Prezesa AOTMiT) (AWA niwolumab). W warunkach polskich niwolumab jest refundowany w populacji pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych (B.59. program lekowy). Mimo negatywnej rekomendacji Prezesa AOTMiT, należy podkreślić, że proces refundacyjny nie jest w tej chwili zamknięty, a w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej w zaawansowanym RCC, niwolumab stanowiłby technologię opcjonalną dla kabozantynibu. Z tego względu, a także z że względu na fakt, że wytyczne kliniczne pozycjonują niwolumab na równi z kabozantynibem, niwolumab został uwzględniony w ramach niniejszej analizy jak potencjalny komparator dla wnioskowanej technologii. 	<p>Komparator zostały dobrane prawidłowo:</p> <ul style="list-style-type: none"> Mimo braku refundacji niwolumabu w wskazanej populacji (pacjenci z jasnokomórkowym typem raka nerkowokomórkowego), w wielu najnowszych wytycznych jest przedstawiany jako lek drugiej linii leczenia u pacjentów z jasnokomórkowym RCC po niepowodzeniu wcześniejszych terapii z zastosowaniem leków ukierunkowanych molekularnie przeciwko VEGF. Także według opinii krajowego Konsultanta w dziedzinie onkologii klinicznej- Prof. Dr hab. Macieja Krzakowskiego, niwolumab „teoretycznie mógłby być wykorzystywany u przynajmniej 50% chorych w leczeniu 2. linii”. Ekspert zaznacza też, że Wyniki badań klinicznych wskazują „niwolumab jest bardziej wartościowy od ewerolimusu pod względem wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji choroby oraz całkowitego”.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

W AKL wnioskodawcy przedstawiono przegląd, którego celem było odnalezienie badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa kabozantynibu stosowanego u populacji wskazanej we wniosku. Poniżej przedstawiono kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Tabela 16. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, po niepowodzeniu uprzednio zastosowanej terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF).	Pacjenci, u których nie stosowano wcześniej żadnej terapii systemowej dotyczącej leczenia raka nerkowokomórkowego	Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy są szersze, niż kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego.
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> Kabozantynib stosowany w dawce 60 mg raz na dobę. W przypadku wystąpienia poważnych i (lub) niemożliwych do zaakceptowania działań niepożądanych, możliwość zmniejszenia dawkowania (zgodnie z informacjami przedstawionymi we wnioskowanym programie lekowym [B.10. program lekowy]) i (lub) tymczasowe przerwanie leczenia produktem leczniczym.	Kabozantynib stosowany w innej dawce niż dopuszczona w ramach wnioskowanego programu lekowego.	Zgodna z wnioskiem.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> Ewerolimus stosowany w dawce 10 mg raz na dobę (1 raz dziennie 2 tabletki zawierające 5 mg albo 1 raz dziennie 1 tabletkę zawierająca 10 mg); Aksytynib stosowany w dawce 5 mg dwa razy na dobę; Niwolumab stosowany w dawce 3 mg/kg masy ciała, podawany dożylnie w ciągu 60 minut co dwa tygodnie. Komparatory wykorzystane na użytek metaanalizy sieciowej: <ul style="list-style-type: none"> Sorafenib stosowany w dawce 400 mg dwa razy na dobę; Placebo. W przypadku wystąpienia poważnych i (lub) niemożliwych do zaakceptowania działań niepożądanych podczas stosowania którejkolwiek z wyżej wymienionych technologii opcjonalnych, możliwość zmniejszenia dawkowania (zgodnie z informacjami przedstawionymi we wnioskowanym programie lekowym [B.10. program lekowy]) i (lub) tymczasowe przerwanie leczenia danym produktem leczniczym.	Aksytynib, niwolumab, ewerolimus, sorafenib podawane w innych dawkach niż dopuszczone w ramach wnioskowanego programu lekowego.	Wnioskodawca zaznaczył, że związku z brakiem badań typu head-to-head dla bezpośredniego bądź pośredniego porównania kabozantynibu z aksytynibem, konieczne było wykonanie metaanalizy sieciowej z wykorzystaniem dodatkowych komparatorów: sorafenibu oraz placebo.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Punkty końcowe	Skuteczność leczenia: <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite; • przeżycie bez progresji choroby; • odpowiedź na leczenie; • jakość życia. Bezpieczeństwo leczenia: <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane. 	Publikacje, w których nie analizowano żadnego z wymienionych punktów końcowych (PFS, OS, odpowiedź na leczenie), bądź raportowano je w sposób niemożliwy do wykorzystania w ramach niniejszej analizy.	Brak uwag.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • Badania randomizowane, z grupą kontrolną; • Analizy przeprowadzone w wybranych podgrupach pacjentów bądź analizy post hoc badań spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu, w których oprócz wyników przedstawionych dla analizowanych subpopulacji, zawarto również wyniki (nieraportowane w głównych publikacjach) dla całkowitej populacji biorącej udział w badaniu, bądź dla subpopulacji pacjentów wyszczególnionej również w ramach niniejszej analizy. 	<ul style="list-style-type: none"> • Badanie nierandomizowane, bez grupy kontrolnej*; • Badania retrospektywne, analizy post hoc badań spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu, w których przedstawiono jedynie wyniki dla wybranych subpopulacji pacjentów, które nie zostały wyszczególnione w ramach niniejszej analizy, bądź przedstawiono wyniki stratyfikowane w zależności od określonego czynnika (np. wiek pacjentów); • Opisy przypadków, listy do redakcji, odpowiedzi na inne badania; • Badania poglądowe; • Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji. 	Brak uwag.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • Ocenie poddano prace opublikowane w języku angielskim. 		Brak uwag.

* „wyjątek stanowią badania dla ocenianej interwencji – kabozantynibu. W przypadku kabozantynibu w ramach niniejszej analizy uwzględniano również badania jednoramienne w celu przeprowadzenia poszerzonej analizy bezpieczeństwa”

W ramach przeglądu systematycznego, wnioskodawca poszukiwał także opracowań wtórnych, dotyczących zastosowania kabozantynibu w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym RCC, po niepowodzeniu uprzednio zastosowanej terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF), które:

- zawierały dane uzyskane w wyniku przeszukiwania, co najmniej jednej z wymienionych baz danych (Medline, EMBASE, The Cochrane Library);
- zawierały informacje na temat analizowania danych przez co najmniej 2 autorów.

Nie analizowano doniesień konferencyjnych dotyczących danych, które nie zostały przedstawione w formie pełnej publikacji, a także przeglądów o niejasnej lub nieopisanej metodzie (brak informacji o bazach, strategii).

Wnioskodawca poszukiwał dodatkowo badań dotyczących skuteczności praktycznej, prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w tym prospektywnych i retrospektywnych badań klinicznych z randomizacją (w szczególności IV fazy), badań obserwacyjnych, a także baz danych i rejestrów pacjentów. Wnioskodawca wskazuje, że nie zidentyfikowano żadnego badania oceniającego efektywność praktyczną kabozantynibu stosowanego we wnioskowanej populacji pacjentów.

Komentarz analityków Agencji

W analizach wnioskodawcy, oprócz porównania z ewerolimusem i aksytynibem, przedstawiono porównanie kabozantynibu z niwolumabem ze względu na fakt trwania procesu refundacyjnego w czasie tworzenia analiz wnioskodawcy, gdzie w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej w zaawansowanym RCC, niwolumab stanowiłby technologię opcjonalną dla kabozantynibu. Jednak, w związku z faktem, że terapia niwolumabem w leczeniu raka nerki nie znajduje się obecnie na wykazie leków refundowanych (Obwieszczenie MZ z dn. 26 kwietnia 2017), przez co jego udział w rynku jest marginalny, oraz w związku z faktem spełnienia wymagań minimalnych względem technologii alternatywnej tj. uwzględnienia refundowanego komparatora, jakim jest zarówno ewerolimus oraz aksytynib, analitycy Agencji zdecydowali się na nieprzedstawianie wyników dotyczących analizy skuteczności dla tego porównania.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Autorzy analizy klinicznej wnioskodawcy przeprowadzili wyszukiwanie w zakresie danych pierwotnych, przeglądów systematycznych i metaanaliz w następujących bazach danych:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- The CochraneLibrary,
- Center for Reviews and Dissemination;
- A także strony internetowe agencji zrzeszonych w INAHTA (The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health).

Dodatkowo wnioskodawca przeszukiwał bibliografię prac przeglądowych i oryginalnych pod kątem kontrolowanych badań klinicznych.

Wyszukiwanie badań dotyczących skuteczności klinicznej, a także opracowań wtórnych przeprowadzono w dniach 16.09-21.09.2016.r. Wyszukiwanie badań dotyczących skuteczności praktycznej wnioskodawca przeprowadził 21.11.2016 r.

W trakcie przeszukiwania wnioskodawca nie stosował filtrów językowych oraz nie ograniczał przedziału czasowego. Użyto prawidłowych słów kluczowych i operatorów Boole'a. W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo.

W dniu 27 kwietnia 2017 r. analitycy Agencji przeprowadzili przeszukanie weryfikacyjne głównych baz informacji medycznej, w wyniku którego nie zidentyfikowano nowych doniesień z zakresu badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy. Odnaleziono natomiast jedną dodatkową publikację – opracowanie wtórne – spełniającą kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy publikację Al-Salama 2016 („Cabozantinib: A Review in Advanced Renal Cell Carcinoma”); w opinii analityków Agencji opracowanie oceniono jako przegląd niskiej jakości wg skali AMSTAR. W przeglądzie Al.-Salama 2016 autorzy przedstawili wyłącznie wyniki z badania METEOR, uwzględnionego w analizach wnioskodawcy oraz niniejszej AWA, w związku z czym analitycy Agencji odstąpili od dodatkowego przedstawienia wyników z tego przeglądu.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Opracowania wtórne:

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono jedyny odnaleziony przegląd w którym autorzy uwzględnili badanie oceniające kabozantynib stosowany we wnioskowanej populacji pacjentów tj. przegląd Porta 2016, który w ocenie wnioskodawcy uzyskał 1 punkt w skali AMSTAR (sklasyfikowany jako przegląd o niskiej jakości). W opinii analityków Agencji ocena dokonana przez wnioskodawcę jest prawidłowa – autorzy przeglądu Porta 2016 m.in. przeszukali wyłącznie jedną bazę danych, nie przedstawili strategii wyszukiwania, kryteriów selekcji, nie wykonali metaanalizy sieciowej wyników (szczegółowa ocena jakości opracowania znajduje się w Aneksie 10 AKL wnioskodawcy). Brak wykonanej w opracowaniu Porta 2016 syntezy ilościowej wyników uniemożliwia porównanie kabozantynibu względem pozostałych komparatorów wybranych przez wnioskodawcę.

Przegląd zawiera wyniki tylko jednego badania dotyczącego ocenianej technologii, tj. badania METEOR, którego szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdziale 4.2 niniejszej AWA. Autorzy przeglądu wskazali, że rozwój terapii celowanych na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF) oraz inhibitorów. Dodatkowo podkreślili, że nowo opublikowane badania (METEOR oraz CheckMate 025), mogą przyczynić się do zmiany dotychczas stosowanych schematów leczenia zaawansowanego raka nerki. Wskazali także, że na podstawie wyników badania METEOR można wywnioskować, przyczynieniu się kabozantynibu do wydłużenia PFS względem ewerolimusu (wynik IS na korzyść kabozantynibu) – wyniki zbieżne z wynikami przedstawionymi w niniejszej AWA.

Opracowania pierwotne:

Na podstawie zidentyfikowanych badań, możliwe było wykonanie porównania bezpośredniego kabozantynibu jedynie z ewerolimusem (badanie METEOR; zidentyfikowano 2 publikacje).

W toku przeszukiwania baz danych, nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących kabozantynib z aksytynibem, lub umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego, w związku z czym wnioskodawca zdecydował się przeprowadzić metaanalizę sieciową z wykorzystaniem dodatkowych komparatorów: sorafenibu oraz placebo. Wnioskodawca wykonał oddzielny przegląd badań opublikowanych dla sorafenibu, uwzględniając odpowiednie kryteria włączenia i wykluczenia (przedstawione w Aneksie 1 AKL wnioskodawcy). W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano badanie AXIS (do badania zidentyfikowano 5 publikacji) oraz Qin 2015 (1 publikacja), oceniające skuteczność i bezpieczeństwo aksytynibu

vs sorafenibu oraz badania wykorzystane na potrzeby metaanalizy sieciowej: RECORD-1, do którego zidentyfikowano 6 publikacji (ewerolimus vs placebo) oraz TARGET, do którego zidentyfikowano 3 publikacje (sorafenib vs placebo).

Wnioskodawca nie odnalazł także badań bezpośrednio porównujących kabozantynib z niwolumabem, w związku z czym wykonano porównanie pośrednie, za pomocą wspólnego komparatora – ewerolimus, w ramach którego uwzględniono dwie publikacje dotyczące 1 badania RCT (badanie CheckMate 025; niwolumab vs ewerolimus).

Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa kabozantynibu przedłożonej przez wnioskodawcę włączono:

- badanie METEOR (kabozantynib vs ewerolimus), do którego zidentyfikowano 2 publikacje:
 - Choueiri 2015 – wyniki pierwszej zaplanowanej analizy;
 - Choueiri 2016 – ostateczne wyniki w zakresie OS uzyskane z drugiej, niezaplanowanej analizy, zaktualizowane wyniki dotyczące pozostałych punktów końcowych;
 - badanie CheckMate 025 (niwolumab vs ewerolimus), do którego zidentyfikowano 2 publikacje:
 - Motzer 2015 – główna publikacja;
 - Cella 2016 – ocena jakości życia pacjentów biorących udział w badaniu CheckMate 025;
 - badanie AXIS (aksytynib vs sorafenib):
 - Rini 2011 – pierwsza publikacja, wyniki w zakresie PFS, ORR i bezpieczeństwa (data odcięcia: 31.08.2010);
 - Motzer 2013 – ostateczne wyniki w zakresie OS, zaktualizowane wyniki dotyczące pozostałych punktów końcowych;
 - Escudier 2014 – analiza post hoc pacjentów stratyfikowanych w zależności od rodzaju wcześniej stosowanej terapii (tj. pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii sunitynibem (populacja spełniająca kryteria włączenia do niniejszej analizy pod względem rodzaju wcześniej stosowanej terapii – pacjenci po niepowodzeniu terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego [VEGF]), bądź po niepowodzeniu wcześniejszej terapii cytokinami);
 - Ueda 2013 – analiza przeprowadzona w grupie pacjentów zrekrutowanych w Japonii, oprócz wyników dotyczących pacjentów z Japonii w publikacji Ueda 2013 przedstawiono również wyniki uzyskane w całkowitej populacji (w tym ORR uzyskane w populacji pacjentów po nieskuteczności wcześniejszej terapii sunitynibem);
 - Cella 2013 – ocena jakości życia pacjentów biorących udział w badaniu AXIS;
 - badanie Qin 2015 (aksytynib vs sorafenib), do którego zidentyfikowano 1 publikację:
 - Qin 2015 – badanie przeprowadzone w populacji pacjentów z Azji;
 - badanie RECORD-1 (ewerolimus vs placebo), do którego zidentyfikowano 6 publikacji:
 - Motzer 2008 – pierwsza publikacja, wyniki w zakresie PFS, ORR i bezpieczeństwa (data odcięcia: 15.10.2007);
 - Motzer 2010 – ostateczne wyniki w zakresie OS, zaktualizowane wyniki dotyczące pozostałych punktów końcowych;
 - Korhonen 2012 – wyniki w zakresie OS z korektą wpływu cross-over;
 - Porta 2012 – analiza przeprowadzona w grupie pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 roku życia oraz ≥ 70 roku życia, biorących udział w badaniu RECORD-1). W publikacji Porta 2012 oprócz wyników dotyczących pacjentów w podeszłym wieku przedstawiono również wyniki uzyskane w całkowitej populacji (w tym PD, punkt, którego nie uwzględniono w głównej publikacji);
 - Beaumont 2011 – ocena jakości życia pacjentów biorących udział w badaniu RECORD-1.
- Oraz dodatkowo badanie
- TARGET (sorafenib vs placebo), do którego zidentyfikowano 3 publikacje:
 - Escudier 2007 – główna publikacja, wyniki w zakresie PFS, ORR i bezpieczeństwa (data odcięcia: 05.2005);

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono charakterystykę badania RCT, jedyne umożliwiającego bezpośrednio porównanie kabozantynibu z jednym z wybranych komparatorów, tj. z ewerolimusem.

Tabela 17. Charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>METEOR (Choueiri 2015, Choueiri 2016)</p> <p>Źródło finansowania: Exelixis Inc.</p>	<p>Randomizowane, międzynarodowe, wielośrodkowe, otwarte badanie fazy III, w układzie grup równoległych</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> Mediana czasu trwania obserwacji w przypadku OS i profilu bezpieczeństwa wynosiła 18,7 mies. (IQR 16,1–21,1) w grupie otrzymującej kabozantynib (mediana czasu leczenia: 8,3 mies.), mediana okresu obserwacji 18,8 mies. (16,0-21,2) ewerolimus 4,4 mies.). Badanie w toku*.</p> <p>Typ analizy: skuteczność – populacja ITT, Bezpieczeństwo: - analiza przeprowadzona w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku, N=653.</p> <p><u>Interwencje:</u> Kabozantynib w dawce 60 mg 1 x dzień (w przypadku wystąpienia działań niepożądanych dopuszczono redukcję dawki do 40 mg, a następnie do 20 mg). Ewerolimus w dawce 10 mg 1 x dzień (w przypadku wystąpienia działań niepożądanych dopuszczono redukcję dawki do 5 mg, a następnie do 2,5 mg)</p> <p><u>Hipoteza:</u> superiority</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat; histologicznie lub cytologicznie potwierdzony rak nerkowokomórkowy zaawansowany lub z przerzutami z komponentem jasnokomórkowym; choroba mierzalna wg kryteriów RECIST 1.1; progresja choroby (która nastąpiła w trakcie leczenia lub w ciągu 6 miesięcy po otrzymaniu ostatniej dawki inhibitora VEGF), po co najmniej jednym z wcześniej stosowanych inhibitorów receptora kinazy tyrozynowej VEGF (np. sorafenib, sunitynib, aksytynib, pazopanib, tiwozanib); pacjenci powinni otrzymać ostatnią dawkę leku w ciągu 6 miesięcy przed datą randomizacji do badania; dopuszczalne leczenie innymi terapiami przeciwnowotworowymi: cytokinami (np. interferon-α, interleukina-2), przeciwciałami monoklonalnymi (np. bewacyzumab, anty-PD-1), chemioterapią cytotoksyczną (z wyjątkiem substancji wymienionych w kryteriach wykluczenia); stan sprawności wg skali Karnofsky'ego $\geq 70\%$; prawidłowe funkcjonowanie narządów oraz szpiku kostnego, w oparciu o spełnienie wszystkich następujących warunków laboratoryjnych w ciągu 10 dni przed randomizacją (całkowity poziom neutrofilii $\geq 1500/m^3$, liczba płytek krwi $\geq 100\ 000/m^3$, poziom hemoglobiny ≥ 9 g/dl, AST i ALT < 3 x ULN, całkowite stężenie bilirubiny $\leq 1,5$ x ULN (w przypadku pacjentów z chorobą Gilberta ≤ 3 mg/dl), stężenie kreatyniny w surowicy ≤ 2 x ULN (lub wyliczony [równanie Cockcroft Gault] klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min), poziom trójglicerydów w surowicy krwi (badanie na czczo) $\leq 2,5$ x ULN, całkowity cholesterol ≤ 300 mg/dl, HbA1c $\leq 8\%$, stosunek białka do kreatyniny w moczu ≤ 1 mg/mg ($\leq 113,2$ mg/mmol) kreatyniny lub białko w próbce moczu pozyskanej ze zbiórki dobowej < 1 g; stosowanie medycznie akceptowalnych metod antykoncepcji przez osoby aktywne seksualnie. <p><u>Kryteria wyłączenia:</u> Szczegółowo opisane w Aneksie 4. „Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych badaniach” w AKL wnioskodawcy.</p> <p><u>Liczebność grup:</u> Kabozantynib N=330 Ewerolimus N=328</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od progresji choroby <p><u>Pozostałe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite odsetek obiektywnych odpowiedzi, w tym odsetek całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie stabilizacja choroby progresja choroby jakość życia profil bezpieczeństwa

* zgodnie z informacjami z <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01865747> (data dostępu: 17.05.2017). W analizie wnioskodawcy oraz w niniejszej AWA uwzględniono dane z datą odcięcia wskazaną na 31.12.2015 r. (publ kacja Choueiri 2016). We wstępnych dokumentach NICE (<https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10075/documents/appraisal-consultation-document>) opublikowanych w kwietniu 2017 r.

wskazano, że komitet ten otrzymał dodatkowe dane od wnioskodawcy, z datą odcięcia 02.10.2016 r. jednak są one nieopublikowane oraz niedostępne dla analityków Agencji. Jako planowaną datę publikacji końcowej oceny NICE wskazano na sierpień 2017.

Szczegółowy opis pozostałych badań uwzględnionych w ramach porównania pośredniego kabozantynibu z niwolumabem oraz badań wykorzystanych do wykonania metaanalizy sieciowej przy porównaniu kabozantynibu z aksyty nibem, znajduje się w Aneksach 4-8 w AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wszystkie badania włączone do analizy klinicznej wnioskodawcy opisano jako randomizowane (badania METEOR, AXIS, Qin 2015, CheckMate 025, RECORD-1, TARGET). Wnioskodawca przedstawił ocenę jakości badań pierwotnych zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Wskazuje przy tym, że wszystkie badania (oprócz badania CheckMate 025 o wysokiej jakości) cechują się nieznaną (ogólną) jakością.

Porównanie bezpośrednie

Badanie METEOR było badaniem randomizowanym, w protokole badania wskazano metodę randomizacji (wykorzystano Interactive Voice Record System (IVRS) lub Interactive Web Record System (IWRS)); zastosowano stratyfikację względem liczby wcześniej stosowanych terapii celowanych VEGF, oraz kategorii rokowniczej wg MSKCC) pozwalającą na losowe rozmieszczenie pacjentów w poszczególnych grupach. Badanie METEOR cechuje jednak pewne ryzyko błędu systematycznego, którego główną przyczyną jest brak zaślepienia. Wnioskodawca wskazuje jednak, że „należy zauważyć, że ze względu na charakter ocenianych punktów końcowych oraz fakt, że końcowe wyniki (progresja choroby, obiektywna odpowiedź) były oceniane przez niezależny komitet do spraw radiologii (przypis analityków Agencji: nie uwzględniono wyników ocenianych przez niezależnego badacza), brak zaślepienia nie powinien mieć wpływu na wiarygodność większości raportowanych wyników, stąd przyjęto nieznanne ryzyko” AKL wnioskodawcy str. 72.

W opinii analityków ryzyko błędu systematycznego ocenione przez wnioskodawcę jako „nieznane”, związane z brakiem zaślepienia w tym przypadku jest właściwe. Należy mieć jednak na uwadze, że w badaniu METEOR oceniano także takie punkty końcowe, jak jakość życia pacjenta, która należy do bardziej subiektywnych ocenianych punktów końcowych, co może wpływać na zniekształcenie wyników (wyniki dostępne w raporcie ChMP, EMA 2016). Należy także zauważyć, że nie bez powodu zaślepienie stanowi złoty standard w prowadzeniu porównawczych badań klinicznych – prawdopodobnie nie da się całkowicie wykluczyć wpływu wiedzy pacjenta, badacza o zastosowanym leczeniu na wyniki. Dodatkowo, należy wspomnieć, że dwa inne badania uwzględnione w metaanalizie sieciowej wnioskodawcy – TARGET (sorafenib vs placebo) oraz RECORD-1 (ewerolimus vs placebo) były badaniami przeprowadzonymi z użyciem podwójnie ślepej próby.

Porównanie pośrednie i metaanaliza sieciowa

Wnioskodawca wskazuje, że badania dotyczące porównania z pozostałymi komparatorami, tj. aksyty nibem oraz niwolumabem, badania: AXIS, Qin 2015, RECORD-1 oraz TARGET cechuje nieznanne ryzyko błędu systematycznego, zaś badanie CheckMate 025 – wysokie ryzyko. Badania AXIS, Qin 2015 oraz CheckMate 025 były badaniami otwartymi. Badanie CheckMate 025, cechuje wysokie ryzyko błędu systematycznego, dodatkowo w związku z faktem oceny wszystkich wyników jedynie przez niezależnego badacza, a nie jak w przypadku pozostałych badań – niezależną komisję. W przypadku badań RECORD-1 oraz TARGET nieznanne ryzyko błędu systematycznego wiąże się wg wnioskodawcy z brakiem informacji na temat poprawnego ukrycia kodu randomizacji.

W ramach przeprowadzonych analiz, wnioskodawca wskazuje, że niemożliwe było przeprowadzenie porównania kabozantynibu z aksyty nibem oraz niwolumabem w zakresie oceny jakości życia (ze względu na rozbieżność w zakresie wykorzystywanych kwestionariuszy w badaniach oraz sposób raportowania wyników w badaniu METEOR – wyniki przedstawione na wykresach dla różnych przedziałów czasowych). Dodatkowo, w AKL wnioskodawcy odstąpiono od przedstawiania statystyk w zakresie analizy bezpieczeństwa, ze względu na zbyt dużą heterogeniczność włączonych badań.

Należy mieć na uwadze, że przeprowadzone porównanie kabozantynibu względem aksyty nibu wykonano w oparciu o łańcuch komparatorów tj. kabozantynib vs ewerolimus vs placebo vs sorafenib vs aksyty nib, na podstawie heterogenicznych badań w odniesieniu m.in. do populacji, stosowanego leczenia poprzedzającego (szczegółowo opisane w Tabeli 40 na str. 68 AKL wnioskodawcy). Prowadzi to do akumulacji niepewności oszacowań na poszczególnych etapach analizy oraz uniemożliwia ocenę spójności wyników pomiędzy poszczególnymi badaniami; takie oszacowania efektywności względnej charakteryzują się obniżoną wiarygodnością, w związku z czym należy zachować ostrożność na etapie wnioskowania.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „Różnice w kryteriach włączenia pacjentów do badania METEOR (ale również innych badań uwzględnionych w ramach niniejszej analizy) w stosunku do kryteriów włączenia do wnioskowanego programu lekowego. Powyższe ograniczenie jest związane przede wszystkim z niewielką liczbą badań oceniających kabozantynib stosowany we wnioskowanej populacji pacjentów (rygorystyczne przestrzeganie kryteriów włączenia opisanych w programie lekowym skutkowało by brakiem identyfikacji jakichkolwiek badań klinicznych). W związku z powyższym, niemożliwe jest spełnienie wymagań minimalnych dotyczących kryterium zgodności selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku:
 - do badania METEOR włączano pacjentów po nieskuteczności 1 lub ≥ 2 wcześniej stosowanych terapii celowanych VEGF, natomiast do wnioskowanego programu lekowego włączani są pacjenci po nieskuteczności 1 wcześniejszej terapii antyangiogennej; większość pacjentów z badania METEOR stosowała wcześniej jeden schemat terapii antyangiogennej (71% z grupy kabozantynibu i 70% pacjentów z grupy ewerolimusu);
 - do badania METEOR kwalifikowano zarówno pacjentów z wykonanym zabiegiem nefrektomii, jak i bez wykonanego zabiegu nefrektomii, natomiast do wnioskowanego programu lekowego włączani są pacjenci po zabiegu nefrektomii; większość pacjentów z badania METEOR miała wykonany zabieg nefrektomii (86% z grupy kabozantynibu i 85% pacjentów z grupy ewerolimusu);
 - do badania METEOR kwalifikowano pacjentów ze stanem sprawności wg skali Karnofsky'ego $\geq 70\%$; natomiast do wnioskowanego programu lekowego włączani są pacjenci ze stanem sprawności 80–100%;
 - do badania METEOR kwalifikowano pacjentów z korzystną, pośrednią bądź niekorzystną kategorią rokowniczą wg MSKCC, natomiast do wnioskowanego programu lekowego włączani są jedynie pacjenci z korzystnym bądź pośrednim rokowaniem; większość pacjentów z badania METEOR miała korzystne bądź pośrednie rokowanie wg MSKCC (87% z grupy kabozantynibu i 87% pacjentów z grupy ewerolimusu);
 - w przypadku badania METEOR kryterium wykluczenia stanowiło wcześniejsze stosowanie inhibitorów mTOR, w tym temsyrolimusu; zgodnie z ostatnim obwieszczeniem (25.10.2016) temsyrolimus wszedł do refundacji w I linii leczenia pacjentów z zaawansowanym RCC, zatem będzie mógł być stosowany w I linii leczenia, potencjalnie przed kabozantynibem; w związku z powyższym dla pacjentów leczonych w I linii temsyrolimusem, a następnie kabozantynibem brak jest danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa takiego schematu leczenia;
 - w badaniu METEOR, w przypadku wystąpienia działań niepożądanych dopuszczono redukcję dawki ewerolimusu do 5 mg, a następnie do 2,5 mg, przy czym zgodnie z informacjami przedstawionymi w wnioskowanym programie lekowym, dopuszczona jest redukcja dawki ewerolimusu jedynie do 5 mg
- Większość badań włączonych do niniejszej analizy (METEOR, AXIS, Qin 2015 oraz CheckMate 025) miała charakter otwarty (brak zaślepienia zarówno pacjentów, jak i badaczy), co może rzutować przede wszystkim na pomiar jakości życia pacjentów. W przypadku większości wyżej wymienionych badań, punkty końcowe oceniane były przez niezależny komitet do spraw radiologii, w związku z czym brak zaślepienia nie powinien mieć wpływu na wiarygodność uzyskanych wyników. Wyjątek stanowi badanie Check-Mate 025, w którym wszystkie wyniki były oceniane jedynie przez niezależnego badacza, dlatego też powyższe badanie zostało sklasyfikowane jako badanie z wysokim ryzykiem błędu systematycznego.
- Badanie Qin 2015 (podobnie jak badanie METEOR oraz CheckMate 025) jest badaniem będącym aktualnie w toku, nie zakończono obserwacji dotyczącej przeżycia całkowitego. Również HR wyliczone w badaniu CheckMate 025 dla przeżycia całkowitego jest niepewne – HR=0,73 (0,57; 0,93), p=0,002, ponieważ analiza została przerwana przy dość znacznej niedojrzałości danych (badania przerywane wcześniej mają tendencję do zawyżania efektów leczenia) (AWA Niwolumab). W przypadku badania METEOR wykonano drugą analizę w zakresie OS, która obejmowała 320 zgonów, co stanowiło 78% zgonów planowanych w ostatecznej analizie OS (408 zgonów w ostatecznej analizie).
- W przypadku badań RECORD-1 oraz TARGET, pacjenci z grupy stosującej placebo, u których nastąpiła progresja choroby potwierdzona przez niezależne recenzje radiologiczne, mogli przejść do grupy ewerolimusu/sorafenibu, co zaburza ocenę wpływu wnioskowanego leku na OS i wymaga zastosowania modeli statystycznych korygujących wpływ cross-over;
- Niemożliwe było przeprowadzenie porównania kabozantynibu z aksytynibem oraz niwolumabem w zakresie oceny jakości życia. Wyniki dotyczące jakości życia pacjentów z badania METEOR wyodrębniono z raportu CHMP (...) dostępnego na stronie EMA (w publikacjach zidentyfikowanych do badania METEOR nie zawarto oceny jakości życia pacjentów z RCC stosujących kabozantynib bądź ewerolimus). W badaniu METEOR jakość życia oceniano przy użyciu kwestionariusza FKSI-19 oraz EQ-5D-5L. W pozostałych badaniach uwzględnionych w analizie, jakość życia oceniano za pomocą kwestionariuszy FKSI-15, FKSI-DSR (podskala kwestionariusza FKSI), EQ-5D-3L bądź EORTC QLQ-C30. Ze względu na różnice w

wykorzystanych kwestionariuszach w badaniu METEOR względem pozostałych badań oraz sposób raportowania jakości życia w raporcie CHMP (wyniki przedstawione na wykresach dla różnych przedziałów czasowych), niemożliwe było porównanie kabozantynibu z pozostałymi technologiami opcjonalnymi (aksytynib, niwolumab) pod względem jakości życia;

- Nie wszystkie oceniane punkty końcowe przedstawione były w głównych publikacjach zidentyfikowanych do badań uwzględnionych w ramach niniejszej analizy. W przypadku badania RECORD-1, w głównej publikacji (Motzer 2010) autorzy nie przedstawili wyników w zakresie progresji choroby (niniejszy punkt zawarto w publikacji Porta 2012 – analiza przeprowadzona w grupie pacjentów w podeszłym wieku [≥ 65 . Roku życia oraz ≥ 70 roku życia, biorących udział w badaniu RECORD-1]), w której oprócz wyników przedstawionych dla wyszczególnionych subpopulacji pacjentów, zawarto również wyniki uzyskane w populacji całkowitej.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Ograniczenia przedstawione w AKL wnioskodawcy są spójne z tymi, zidentyfikowanymi przez analityków Agencji. Poniżej wskazano jedynie prawdopodobną pomyłkę w tekście AKL wnioskodawcy, ze str.70.

- Wnioskodawca wskazuje, że „w badaniu METEOR, w przypadku wystąpienia działań niepożądanych dopuszczono redukcję dawki ewerolimusu do 5 mg, a następnie do 2,5 mg, przy czym zgodnie z informacjami przedstawionymi we wnioskowanym programie lekowym, dopuszczona jest redukcja dawki ewerolimusu jedynie do 5 mg” (AKL wnioskodawcy, str. 70). W opinii analityków w powyższym zdaniu znajduje się błąd, gdyż dawkowanie dotyczące ewerolimusu nie znajduje się w przedstawionym przez wnioskodawcę programie lekowym, a w obowiązującym obecnie programie lekowym leczenia raka nerki „pkt 5.2. W przypadku wystąpienia istotnych klinicznie lub ciężkich działań niepożądanych należy przerwać stosowanie leku aż do zmniejszenia się ich nasilenia oraz należy rozważyć zmniejszenie dobowej dawki ewerolimusu do 5 mg dziennie (1 tabletkę po 5 mg 1 raz dziennie)” oraz w ChPL dla leku Afinitor, zawierającego ewerolimus „W przypadku wystąpienia poważnych i (lub) niemożliwych do zaakceptowania działań niepożądanych, może zająć konieczność zmniejszenia dawkowania i (lub) tymczasowego przerwania leczenia produktem leczniczym Afinitor. Dostosowanie dawki zazwyczaj nie jest wymagane w przypadku działań niepożądanych 1. Stopnia. Jeżeli konieczne jest zmniejszenie dawki, zalecana dawka to 5 mg na dobę i nie może być mniejsza niż 5 mg na dobę”. Uwaga nie wpływa na wnioskowanie z analizy.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „Zidentyfikowano tylko jedno badanie RCT (METEOR) porównujące kabozantynib z ewerolimusem. Nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych porównujących bezpośrednio kabozantynib z aksytynibem bądź z niwolumabem. W przypadku porównania z niwolumabem, możliwe było wykonanie porównania pośredniego za pomocą wspólnego komparatora – ewerolimusu (wyniki wygenerowane z metaanalizy sieciowej). W celu porównania kabozantynibu z aksytynibem konieczne było przeprowadzenie metaanalizy sieciowej z wykorzystaniem dodatkowych komparatorów: sorafenibu oraz placebo. Porównania pośrednie bądź metaanalizy sieciowe cechują się niższą wiarygodnością. Wiarygodność wniosków płynących z porównania pośredniego/metaanalizy sieciowej obniża fakt heterogeniczności badań włączonych do analizy:
 - pacjenci różnili się rodzajem wcześniej stosowanego leczenia systemowego:
 - o do badania METEOR włączano pacjentów po nieskuteczności 1 lub ≥ 2 wcześniej stosowanych terapii celowanych VEGF, do badania CheckMate 024 oraz RECORD-1 – po nieskuteczności 1 lub 2 wcześniej stosowanych terapii celowanych VEGF, do badania AXIS oraz Qin 2015 – pacjentów po nieskuteczności terapii celowanych VEGF oraz po nieskuteczności terapii cytokinami, natomiast pacjenci z badania TARGET nie stosowali wcześniej żadnej terapii celowanej VEGF; do badania włączano pacjentów po progresji leczenia systemowego I linii, które obejmowało m.in.: cytokiny, interferon, interleukiny;
 - o w przypadku badania METEOR, CheckMate 025 oraz RECORD-1 kryterium wykluczenia stanowiło wcześniejsze stosowanie inhibitorów mTOR (ewerolimusu, temsyrolimusu), natomiast pacjenci z badania AXIS oraz Qin 2015 mogli stosować temsyrolimus;
 - (...) Badanie Qin 2015, zostało przeprowadzone jedynie wśród pacjentów z Azji; analiza przeprowadzona w podgrupie pacjentów z Japonii (biorących udział w badaniu AXIS, publikacja Ueda 2013) wykazała, że wyniki uzyskiwane w populacji azjatyckiej są zgodne z wynikami uzyskiwanymi w populacji ogólnej (zarówno pod względem oceny skuteczności leczenia, jak i oceny profilu bezpieczeństwa); wyjątek stanowiły następujące zdarzenia niepożądane: nadciśnienie oraz niedoczynność tarczycy, które były częściej raportowane u pacjentów z Japonii, stosujących aksytynib, względem populacji ogólnej;

w związku z powyższym, wyniki uzyskiwane w grupie pacjentów z Azji, nie powinny negatywnie wpłynąć na ogólny wynik analizy.”

- w przypadku badań: METEOR oraz CheckMate 025, do oceny progresji choroby oraz odpowiedzi zastosowano kryteria RECIST wersja 1.1, natomiast w pozostałych badaniach wykorzystano wersję 1.0; według wyników badania Krajewski 2015, którego celem było porównanie RECIST 1.1 z RECIST 1.0 w populacji pacjentów z RCC, stosujących terapię celowaną VEGF, stwierdzono, że wyniki oceny odpowiedzi wg kryteriów RECIST 1.1 i RECIST 1.0 były ogólnie zgodne, z mniejszą liczbą zmian docelowych według RECIST 1.1, jednak nie miało to wpływu na ocenę czasu do progresji;
- różnice w definicji stabilnej choroby: w badaniu RECORD-1 stabilną chorobę zdefiniowano jako chorobę, która pozostała na niezmiennym poziomie przez co najmniej 56 dni; w badaniu TAR-GET jako chorobę, która pozostała na niezmiennym poziomie przez co najmniej 28 dni; w badaniu AXIS oraz Qin 2015 wyodrębniono dwa przedziały czasowe dotyczące stabilizacji choroby: chorobę, która pozostała na niezmiennym poziomie ≥ 20 tygodni lub < 20 tygodni;
- różnice w rodzaju raportowanych zdarzeń niepożądanych
- „Brak jest możliwości przeprowadzenia własnych obliczeń i w związku z tym konieczne było przyjęcie wartości z publikacji w przypadku wyników przedstawionych poprzez iloraz ryzyka (HR). Ograniczenie to jest typowe dla prac, w których wykorzystuje się tę miarę efektu i nie powinno mieć żadnego wpływu na wnioski analizy”.
- „Brak możliwości przedstawienia statystyk w zakresie analizy bezpieczeństwa, ze względu na fakt heterogeniczności włączonych badań:
 - różnice w rodzaju raportowanych działań niepożądanych,
 - pacjenci z poszczególnych badań uwzględnionych w ramach niniejszej analizy stosowali badane substancje czynne przez różny czas; zwłaszcza pacjenci z badania METEOR stosowali kabozantynib przez dłuższy czas (8,3 miesiące) względem pacjentów z grupy ewerolimusu (4,4 miesiące) oraz względem pacjentów z badania CheckMate 025, stosujących niwolumab (5,5 miesiące)”.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Największe ograniczenie jakości analizy wnioskodawcy stanowi wykonana metaanaliza sieciowa - porównanie CAB vs AKS wykonano w oparciu o szereg dodatkowych komparatorów, co przekłada się na obniżoną wiarygodność, w związku z czym należy zachować ostrożność na etapie wnioskowania.

Powyższe ograniczenia są spójne ze zidentyfikowanymi przez analityków Agencji.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

W kolejnych częściach niniejszego rozdziału przedstawiono wyniki z badania METEOR dotyczące bezpośredniego porównania CAB vs EWE oraz wyniki dla porównania pośredniego CAB vs AKS, uzyskane w ramach metaanalizy sieciowej. Jak wskazano wcześniej, tj. w związku z faktem, iż terapia niwolumabem w leczeniu raka nerki nie znajduje się obecnie na wykazie leków refundowanych (Obwieszczenie MZ z dn. 26 kwietnia 2017), przez co jego udział w rynku jest marginalny, analitycy Agencji zdecydowali się na nieprzedstawianie wyników dla tego porównania.

Porównanie bezpośrednie

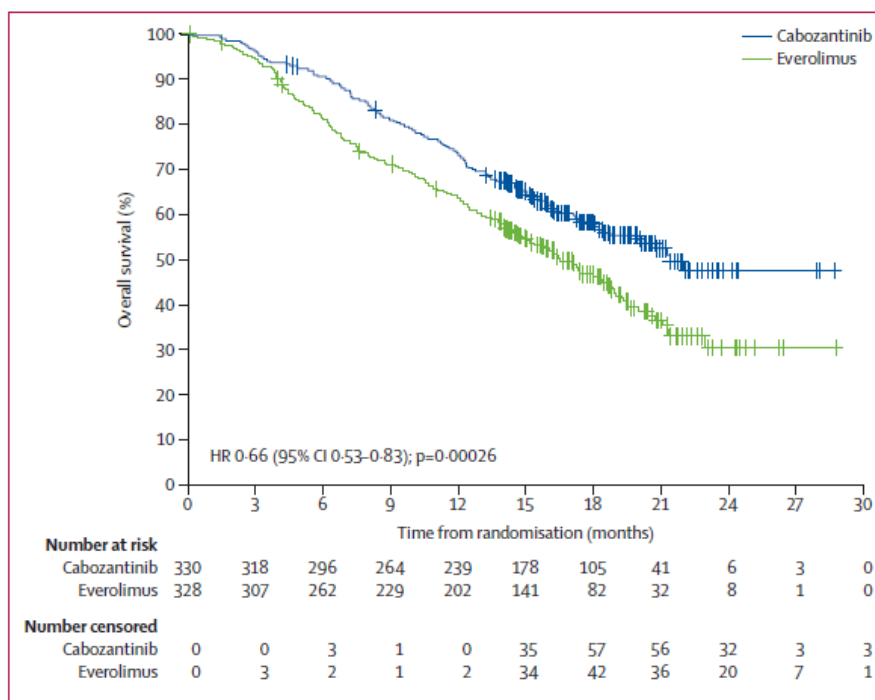
Wyniki badania METEOR wskazują, że mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 7,4 miesiąca w grupie otrzymującej kabozantynib oraz 3,9 miesiąca w grupie ewerolimusu, oraz że terapia CAB w istotny statystycznie sposób wydłuża czas przeżycia wolny od progresji choroby (HR=0,51 (95% CI: 0,41; 0,62)). Podobnie w przypadku przeżycia całkowitego – mediana OS w grupie CAB wyniosła 21,4 miesiące oraz 16,5 miesiące w grupie EWE. Terapia kabozantynibem w istotny statystycznie sposób wydłuża przeżycie całkowite w porównaniu do terapii ewerolimusem: HR=0,66 (95% CI: 0,53; 0,83), p=0,0003.

W przypadku większości analizowanych podgrup (w podziale m.in. na wiek, płeć, rasę, grupę ryzyka wg MSKCC, wcześniej wykonany zabieg nefrektomii, stopień sprawności wg ECOG) terapia kabozantynibem okazała się skuteczniejsza w zakresie PFS i OS w porównaniu do terapii ewerolimusem (w żadnej z grup nie uzyskano wyniku istotnego statystycznie na korzyść pacjentów stosujących ewerolimus; szczegółowe wyniki dostępne w AKL wnioskodawcy). Warto zaznaczyć, że przy randomizacji zastosowano stratyfikację względem liczby wcześniej stosowanych terapii celowanych VEGF (1 vs ≥ 2) oraz kategorii rokowniczej wg MSKCC (korzystna, pośrednia, niekorzystna). Analizy przeprowadzone w tych subpopulacjach wskazują, że poza NS różnicami w zakresie OS (HR= 0,65 (95% CI: 0,396; 1,07) i PSF (HR= 0,70 (95% CI: 0,42; 1,16) w grupie pacjentów o niekorzystnym rokowaniu wg MSKCC oraz w zakresie OS (HR= 0,73 (95%CI: 0,48; 1,10) w grupie o ≥ 2 liczbie wcześniej stosowanych terapii celowanych VEGF, uzyskane wyniki wskazują na korzyść kabozantynibu względem ewerolimusu.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności – badanie METEOR; PFS, OS, populacja ITT

Punkt końcowy	Mediana, miesiące (95% CI)		HR (95% CI)	p
	CAB	EWE		
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	7,4 (6,6; 9,1)	3,9 (3,7; 5,1)	0,51 (0,41; 0,62)	<0,0001
Przeżycie całkowite (OS)	21,4 (18,7; bd)	16,5 (14,7; 18,8)	0,66 (0,53; 0,83)	0,0003*

* zostały spełnione założone w badaniu kryteria istotności statystycznej, $p \leq 0,0163$; wyniki uzyskane w kolejnej, nieplanowanej tymczasowej analizie OS (data odcięcia danych: 31.12.2015 r.). Wcześniejsza (publikacja Choueiri 2015; data odcięcia: 22.05.2015), planowana okresowa analiza OS została przeprowadzona jednocześnie z analizą PFS, jednak nie osiągnęła tymczasowej granicy istotności statystycznej (współczynnik HR=0,68 (0,51; 0,90), $p=0,006$).



Rysunek 1. Krzywa Kaplana-Meiera dla ogólnego przeżycia (Choueiri 2016)

Odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie był IS wyższy w grupie pacjentów otrzymującej kabozantynib w porównaniu do grupy przyjmującej ewerolimus (OR=6,02 (95% CI: 3,09; 11,71)). Dodatkowo, mediana czasu do pierwszej odpowiedzi w grupie CAB wyniosła 1,91 miesiąca (95% CI: 1,6; 11,0), natomiast w grupie ewerolimusu 2,14 miesiące (95% CI: 1,9; 9,2) (dane z ChPL Cabometyx). Żaden z pacjentów z grupy kabozantynibu oraz ewerolimusu nie uzyskał natomiast odpowiedzi całkowitej. Odsetek pacjentów z odpowiedzią częściową był IS wyższy w grupie CAB niż w grupie EWE; OR=6,02 (95% CI: 3,09; 11,71). W zakresie odsetka pacjentów z chorobą stabilną nie odnotowano IS różnic pomiędzy badanymi grupami; OR=1,17 (95% CI: 0,85; 1,60). W przypadku odsetka pacjentów z progresją choroby odnotowano IS różnicę na korzyść stosowania kabozantynibu w porównaniu do grupy leczonej ewerolimusem, OR=0,39 (95% CI: 0,26;

0,58). Wyniki te uzyskano w populacji ITT w ramach głównej analizy ORR, przedstawionej przez niezależną komisję oceny danych radiologicznych. Szczegóły w tabeli poniżej.

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności – badanie METEOR, Odpowiedź na leczenie

Punkt końcowy	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)
	CAB	EWE		
Odpowiedź obiektywna	57/330 (17,3)	11/328 (3,4)	6,02 (3,09; 11,71)	13,92 (9,40; 18,44)
Odpowiedź całkowita (CR)	0/330 (0,0)	0/328 (0,0)	-*	-
Odpowiedź częściowa (PR)	57/330 (17,3)	11/328 (3,4)	6,02 (3,09; 11,71)	13,92 (9,40; 18,44)
Stabilizacja choroby (SD)	216/330 (65,5)	203/328 (61,9)	1,17 (0,85; 1,60)	3,56 (-3,78; 10,91)
Progresja choroby (PD)	41/330 (12,4)	88/328 (26,8)	0,39 (0,26; 0,58)	-14,41 (-20,38; -8,43)

*w AKL wnioskodawcy wskazano wynik OR=6,35 (0,0001; 579056,7) – w opinii analityków Agencji wynik jest niemożliwy do obliczenia

Wyniki dotyczące oceny jakości życia pacjentów z badania METEOR wnioskodawca przedstawił na podstawie raportu CHMP z 2016 r. (CHMP assessment report EMA/664123/2016) – w zidentyfikowanych publikacjach do badania METEOR nie zawarto informacji dotyczących oceny jakości życia. Zgodnie z tym dokumentem, w badaniu METEOR jakość życia oceniano przy użyciu kwestionariusza FKSI-19 oraz EQ-5D-5L. W przypadku oceny jakości życia za pomocą kwestionariusza FKSI-19 nie odnotowano IS różnic w zakresie ogólnego uzyskanego wyniku, jak i wyników uzyskanych w poszczególnych – wyjątek stanowiła ocena profilu bezpieczeństwa stosowanego leczenia, w zakresie którego uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść ewerolimusu. W wyniku oceny jakości życia na podstawie kwestionariusza EQ-5D-5L wykazano, że na ogół nie występowały IS różnice między kabozantynibem a ewerolimusem. W raporcie wskazano, że na początku badania średnia wartość Indexu EQ wynosiła 0,8200 dla pacjentów z grupy kabozantynibu oraz 0,8270 dla pacjentów z grupy ewerolimusu,

Porównanie pośrednie

Poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego dotyczące skuteczności kabozantynibu względem jednego z wybranych przez wnioskodawcę komparatorów – aksytynibu, przeprowadzonego w oparciu o model efektów stałych (założenie to przyjęto przede wszystkim ze względu na małą liczbę badań). Szczegółowe wyniki z poszczególnych badań, a także wyniki porównania z niwolumabem, dostępne są w AKL wnioskodawcy.

W zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby wyniki metaanalizy sieciowej w przypadku porównania aksytynibem, wykazały IS przewagę leczenia kabozantynibem (w przypadku obu analizowanych wariantów, tj. I wariant: wyniki dla wszystkich pacjentów z badania AXIS oraz Qin 2015 – po nieskuteczności leczenia sunitynibem bądź cytokinami, oraz II: wyniki uzyskane jedynie w podgrupie pacjentów po nieskuteczności leczenia sunitynibem).

W przypadku przeżycia całkowitego w we wszystkich analizowanych podgrupach stosowanie CAB w porównaniu z AKS wiązało się z niższym z ryzykiem zgonu, jednak różnice między tymi grupami były nieistotne statystycznie. Szczegóły w tabeli poniżej:

Tabela 20. Wyniki porównania pośredniego, CAB vs AKS

Punkt końcowy	HR (95% CI)
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	0,56 (0,36; 0,88)*
	0,54 (0,33; 0,85)**
Przeżycie całkowite (OS)	0,67 (0,43; 1,05)*
	0,52 (0,18; 1,55)^
	0,65 (0,41; 1,04)**

*wyniki uzyskane dla wszystkich pacjentów z badania AXIS oraz Qin 2015, bez uwzględnienia korekty cross-over w badaniu RE-CORD-1 oraz TARGET

** wyniki uzyskane w grupie pacjentów po nieskuteczności wcześniejszej terapii sunitynibem

^ wszyscy pacjenci z badania AXIS, z uwzględnieniem korekty crossover w badaniu RECORD-1 oraz TARGET (pacjenci z grupy PLC, u których nastąpiła progresja choroby, mogli przejść do grupy EWE lub SOR, w związku z czym ocenę przeżycia całkowitego przeprowadzono w kilku wariantach, tj. bez dopasowania crossover, a także z korekcją wpływu crossover).

Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują, że w zakresie odsetka obiektywnej, całkowitej oraz częściowej odpowiedzi na leczenie, nie uzyskano IS różnic między porównywanymi grupami.

W przypadku wyników dotyczących odsetka pacjentów z chorobą stabilną, wyniki metaanalizy sieciowej wykazały istotną statystycznie przewagę leczenia CAB względem terapii AKS (OR=2,28 (95% CI: 1,18; 4,47)). Podobnie w przypadku odsetka pacjentów z progresją choroby – wyniki wskazują na IS różnice na korzyść wnioskowanej technologii. Szczegóły w tabeli poniżej:

Tabela 21. Wyniki porównania pośredniego, CAB vs AKS

Punkt końcowy	OR (95% CI)
Odpowiedź obiektywna	53,81 (0,51; 490793,73)
	55,37 (0,63; 220897,05)**
Odpowiedź całkowita (CR)	0,002 (0,0000000002; 5284,4)
Odpowiedź częściowa (PR)	46,90 (0,56; 157889,48)
Stabilizacja choroby (SD)	2,28 (1,18; 4,47)
Progresja choroby (PD)	0,38 (0,18; 0,82)

*wyniki uzyskane dla wszystkich pacjentów z badania AXIS oraz Qin 2015

** wyniki uzyskane w grupie pacjentów po nieskuteczności wcześniejszej terapii sunitynibem

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Jak wskazano w ograniczeniach w rozdziale 4.1.4. niniejszej AWA, pomiędzy badaniami włączonymi do analizy wnioskodawcy, istniały różnice m. in. W rodzaju raportowanych zdarzeń niepożądanych, oraz czasie ekspozycji na działanie danej substancji czynnej, w związku z czym odstąpił on od przedstawiania statystyk w tym zakresie, zaś częstość występowania poszczególnych analizowanych zdarzeń niepożądanych dla ocenianych interwencji przedstawił w formie tabelarycznej (wyniki dostępne w AKL wnioskodawcy w rozdziale 4.2 Bezpieczeństwo leczenia).

Porównanie bezpośrednie

Do najczęściej raportowanych zdarzeń (wszystkie stopnie nasilenia) w badaniu METEOR w przypadku grupy pacjentów stosujących kabozantynib należały: biegunka (75%), zmęczenie (59%) oraz nudności (52%), natomiast w przypadku grupy pacjentów stosujących ewerolimus: zmęczenie (48%) oraz anemia (39%).

U 235 pacjentów (71%) w grupie CAB oraz u 193 pacjentów (60%) z grupy EWE odnotowano ZN 3. I 4. Stopnia nasilenia. Najczęściej występującymi takimi zdarzeniami były: nadciśnienie (15% w grupie CAB vs 4% w grupie EWE), biegunka (13% CAB vs 2% EWE), zmęczenie (11% CAB vs 7% EWE), erytrocytopenia dłoniowo-podeszwowa (8% vs 1%), anemia (6% vs 17%), hiperglikemia (1% vs 5%) i hipomagnezemia (5% vs 0%).

W grupie stosującej kabozantynib zareportowano 130 przypadków (39%) poważnych zdarzeń niepożądanych w stopniu ≥ 3 oraz 129 (40%) w grupie ewerolimus. Wśród najczęściej występujących wskazano ból brzucha (3% w grupie CAB vs 1% w grupie EWE), wysięk opłucnowy (2% vs 2%), zapalenie płuc (2% vs 4%). W tabeli poniżej przedstawiono wybrane wyniki dla zdarzeń niepożądanych (występujące u $\geq 20\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup).

W publikacji Choueiri 2016 wskazano¹, że w grupie CAB odnotowano 1 zgon związany z leczeniem (zgon; nie określono inaczej), oraz 2 zgony w grupie EWE (przyczyna: zakażenie *Aspergillus* oraz zachyłkowe zapalenie płuc).

Przy interpretacji wyników należy zwrócić uwagę na czas ekspozycji pacjentów na leki – czas ekspozycji na kabozantynib był dłuższy względem czasu ekspozycji pacjentów na ewerolimus (różnica 3,9 miesiące).

Zmniejszenie dawki podawanego produktu w związku z działaniami niepożądanymi nastąpiło u 59,8% leczonych kabozantynibem w głównym badaniu klinicznym. Kolejne zmniejszenie dawki wymagane było u 19,3% pacjentów. Mediana czasu do pierwszego zmniejszenia dawki wyniosła 55 dni. U 70% pacjentów z grupy CAB nastąpiło wstrzymanie podawania produktu, a mediana czasu do pierwszego wstrzymania

¹ Choueiri 2016, str. 8 "One death was assessed as treatment related in the cabozantinib group (death; not otherwise specified) and two were assessed as treatment-related in the everolimus group (one aspergillus infection and one pneumonia aspiration)". W AKL wnioskodawcy w Tabeli 32 wprowadzono błędne oznaczenie oraz wyjaśnienie pod tabelą – oznaczenie wskazuje na zakażenie *Aspergillus* oraz zachyłkowe zapalenie płuc jako przyczyny zgonu w grupie CAB, zamiast EWE.

podawania produktu wyniosła 38 dni. W grupie EWE redukcja dawki wystąpiła u 24,2% pacjentów (w tym u 1,6% nastąpiło zmniejszenie dawki do 2,5 mg). Mediana czasu do pierwszego wstrzymania podawania leku wyniosła 60 dni, zaś do kolejnego 93 dni. (ChMP 2016).

Tabela 22. Zdarzenia niepożądane – badanie METEOR

Zdarzenie niepożądane		Kabozantynib, N= 331 n (%)	Ewerolimus, N= 322 n (%)	OR/ Peto OR [95% CI]	RD [95% CI]
Jakiegokolwiek ZN	3.- 4. Stopień	235 (71,0)	193 (59,9)	1,64 (1,18; 2,27)	0,11 (0,04; 0,18)
	wszystkie	331 (100)	321 (99,7)	3,09 (0,13; 76,21)	0,00 (-0,01; 0,01)
Biegunka	3.- 4. Stopień	43 (13,0)	7 (2,2)	6,72 (2,98; 15,17)	0,11 (0,07; 0,15)
	wszystkie	249 (75,2)	92 (28,6)	7,59 (5,36; 10,75)	0,47 (0,40; 0,53)
Zmęczenie	3.- 4. Stopień	36 (10,9)	24 (7,5)	1,52 (0,88; 2,60)	0,03 (-0,01; 0,08)
	wszystkie	195 (58,9)	154 (47,8)	1,56 (1,15; 2,13)	0,11 (0,03; 0,19)
Nudności	3.- 4. Stopień	15 (4,5)	1 (0,3)	15,24 (2,00; 116,04)	0,04 (0,02; 0,07)
	wszystkie	173 (52,3)	93 (28,9)	2,70 (1,95; 3,73)	0,23 (0,16; 0,31)
Zmniejszenie apetytu	3.- 4. Stopień	10 (3,0)	3 (0,9)	3,31 (0,90; 12,15)	0,02 (-0,00; 0,04)
	wszystkie	156 (47,1)	114 (35,4)	1,63 (1,19; 2,23)	0,12 (0,04; 0,19)
Erytrodye- stezja dłoniowo- podeszwowa	3.- 4. Stopień	27 (8,2)	3 (0,9)	9,44 (2,84; 31,45)	0,07 (0,04; 0,10)
	wszystkie	142 (42,9)	19 (5,9)	11,98 (7,18; 19,99)	0,37 (0,31; 0,43)
Wymioty	3.- 4. Stopień	7 (2,1)	3 (0,9)	2,30 (0,59; 8,96)	0,01 (-0,01; 0,03)
	wszystkie	113 (34,1)	47 (14,6)	3,03 (2,07; 4,45)	0,20 (0,13; 0,26)
Zmniejszenie masy ciała	3.- 4. Stopień	9 (2,7)	0 (0)	Peto OR= 7;37 (1;98; 27;44)	0,03 (0,01; 0,05)
	wszystkie	114 (34,4)	42 (13,0)	3,50 (2,36; 5,20)	0,21 (0,15; 0,28)
Zaparcia	3.- 4. Stopień	1 (0,3)	1 (0,3)	Peto OR= 0,97 (0,06; 15,58)	-0,00 (-0,01; 0,01)
	wszystkie	90 (27,2)	65 (20,2)	1,48 (1,03; 2,13)	0,07 (0,01; 0,13)
Zaburzenia smaku	3.- 4. Stopień	0 (0,0)	0 (0,0)	Peto OR niemożliwy do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)
	wszystkie	80 (24,2)	30 (9,3)	3,10 (1,97; 4,88)	0,15 (0,09; 0,20)
Niedoczyn- ność tarczycy	3.- 4. Stopień	0 (0,0)	1 (0,3)	Peto OR= 0;13 (0;00; 6;63)	-0,00 (-0,01; 0,01)
	wszystkie	76 (23,0)	2 (0,6)	47,69 (11,60; 196,03)	0,22 (0,18; 0,27)
Nadciśnienie	3.- 4. Stopień	49 (14,8)	12 (3,7)	4,49 (2,34; 8,61)	0,11 (0,07; 0,15)
	wszystkie	122 (36,9)	26 (8,1)	6,65 (4,20; 10,52)	0,29 (0,23; 0,35)
Chrypka	3.- 4. Stopień	2 (0,6)	0 (0,0)	Peto OR= 7;21 (0;45; 115;59)	0,01 (-0,00; 0,02)
	wszystkie	70 (21,1)	16 (5,0)	5,13 (2,91; 9,05)	0,16 (0,11; 0,21)
Kaszel	3.- 4. Stopień	1 (0,3)	3 (0,9)	0,32 (0,03; 3,11)	-0,01 (-0,02; 0,01)
	wszystkie	68 (20,5)	110 (34,2)	0,50 (0,35; 0,71)	-0,14 (-0,20; -0,07)
Zapalenie jamy ustnej	3.- 4. Stopień	8 (2,4)	7 (2,2)	1,11 (0,40; 3,11)	0,00 (-0,02; 0,03)
	wszystkie	73 (22,1)	78 (24,2)	0,89 (0,62; 1,27)	-0,02 (-0,09; 0,04)
Zapalenie błon śluzowych	3.- 4. Stopień	5 (1,5)	11 (3,4)	0,43 (0,15; 1,26)	-0,02 (-0,04; 0,00)
	wszystkie	65 (19,6)	75 (23,3)	0,80 (0,55; 1,17)	-0,04 (-0,10; 0,03)

Zdarzenie niepożądane		Kabozantynib, N= 331 n (%)	Ewerolimus, N= 322 n (%)	OR/ Peto OR [95% CI]	RD [95% CI]
Duszności	3.- 4. Stopień	10 (3,0)	14 (4,3)	0,69 (0,30; 1,57)	-0,01 (-0,04; 0,02)
	wszystkie	66 (19,9)	96 (29,8)	0,59 (0,41; 0,84)	-0,10 (-0,16; -0,03)
Anemia	3.- 4. Stopień	19 (5,7)	53 (16,5)	0,31 (0,18; 0,54)	-0,11 (-0,15; -0,06)
	wszystkie	61 (18,4)	126 (39,1)	0,35 (0,25; 0,50)	-0,21 (-0,27; -0,14)
Obrzęk obwodowy	3.- 4. Stopień	0 (0,0)	6 (1,9)	Peto OR= 0;13 (0;03; 0;65)	-0,02 (-0,03; -0,00)
	wszystkie	39 (11,8)	76 (23,6)	0,43 (0,28; 0,66)	-0,12 (-0,18; -0,06)
Wysypka	3.- 4. Stopień	2 (0,6)	2 (0,6)	0,97 (0,14; 6,95)	-0,00 (-0,01; 0,01)
	wszystkie	54 (16,3)	94 (29,2)	0,47 (0,32; 0,69)	-0,13 (-0,19; -0,07)

Porównanie pośrednie

Wnioskodawca w AKL wskazuje, że „W przypadku aksytynibu (badanie AXIS oraz Qin 2015) do najczęściej raportowanych zdarzeń (wszystkie stopnie nasilenia) należą: podwyższone AST (35%), podwyższone ALT (34%) oraz zmęczenie (34%), natomiast w przypadku niwolumabu (badanie CheckMate 025): zmęczenie (34%).” W opinii analityków Agencji w przypadku aksytynibu, najczęściej raportowanymi ZN, zgodnie z danymi przedstawionymi w Tabeli 32 w AKL wnioskodawcy (oraz danymi z publikacji Qin 2015 i Motzer 2013), były: nadciśnienie, występujące u blisko 44% pacjentów, następnie podwyższone AST (35%), podwyższone ALT (34%) oraz zmęczenie (34%).

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Analitycy Agencji w wyniku wyszukiwania weryfikacyjnego odnaleźli jedną dodatkową publikację (opracowanie wtórne) spełniającą kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy – Al-Salama 2016 (Cabozantinib: A Review in Advanced Renal Cell Carcinoma). W opracowaniu jednak autorzy przedstawili wyłącznie wyniki z badania METEOR, uwzględnionego w analizie wnioskodawcy oraz niniejszej AWA. Autorzy wskazują, że kabozantynib jest ważną nową opcją do stosowania u pacjentów z zaawansowanym RCC, którzy otrzymali Wcześniejszej terapii antyangiogennej. Kabozantynib okazał się skuteczniejszy niż ewerolimus w zakresie znacznie dłuższego średniego PFS i OS, oraz znacznie wyższym ORR, a także cechuje się poddającym się kontroli i leczeniu (ang. manageable) profilem zdarzeń niepożądanych.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Komunikaty URPL, EMA, FDA

W AKL wnioskodawcy wskazano, że na stronie internetowej **URPL** nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania kabozantynibu (Cabometyx®).

Na stronie **EMA** wnioskodawca odnalazł informację, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem kabozantynibu (Cabometyx®) (obserwowanymi u więcej niż 1 na 4 pacjentów) są biegunka, zmęczenie, nudności (mdłości), erytrodyzestezja dłoniowopodeszwowa (zespół ręka–stopa, który objawia się wysypką oraz drętwieniem dłoni i stóp), wysokie ciśnienie krwi, wymioty, utrata masy ciała oraz zaparcia. Do najpoważniejszych działań niepożądanych zaliczane są: ból zlokalizowany w okolicy jamy brzusznej, wysięk w jamie opłucnej (gromadzenie się płynu między płucami a klatką piersiową), biegunka, nudności.

Wnioskodawca wskazuje, że „na stronie internetowej **FDA/MedWatch** odnaleziono jedynie komunikat dotyczący bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Cometriq® (kabozantynib w kapsułkach) (FDA Cometriq). Produkty lecznicze Cabometyx® (kabozantynib) w tabletkach i Cometriq® (kabozantynib) w kapsułkach nie są równoważne biologicznie i nie należy ich stosować zamiennie (ChPL Cabometyx), z tego względu komunikatu odnoszącego się do produktu Cometriq®, nie przytoczono w niniejszym raporcie” (AKL wnioskodawcy, str. 142). Analitycy Agencji odnaleźli jednak dokument FDA z 04.2016 dotyczący produktu leczniczego Cabometyx.

Zawarto w nim ostrzeżenia i środki ostrożności, jakie należy zachować przy stosowaniu leku, a także wskazano działania niepożądane mogące wystąpić w związku z zażywaniem leku Cabometyx.

Ostrzeżenia i środki ostrożności:

- Krwotok: nie należy stosować leku Cabometyx w przypadku niedawnego ciężkiego krwotoku w wywiadzie.
- Perforacje i przetoki: zaleca się monitorowanie objawów. Należy przerwać leczenie w przypadku wystąpienia perforacji lub przetok, które nie poddają się leczeniu.
- Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe: należy przerwać leczenie lekiem Cabometyx w przypadku wystąpienia zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu lub innych poważnych zdarzeń zatorowo-tętnicznych.
- Nadciśnienie tętnicze i nadciśnienie tętnicze: należy regularnie monitorować ciśnienie krwi. Należy przerwać leczenie kabozantynibem w przypadku wystąpienia przełomu nadciśnieniowego oraz jeśli nadciśnienie jest ciężkie i utrzymuje się mimo zastosowanego leczenia przeciwnadciśnieniowego.
- Biegunka: może wystąpić ciężka biegunka. Należy przerwać leczenie produktem Cabometyx natychmiastowo, dopóki biegunka nie ustępuje lub maleje do stopnia 1. Zaleca się standardowe leczenie przeciwbiegunkowe.
- Zespół erytrodyzestji dłoniowo-podeszwowej: zaleca się przerwanie leczenia lekiem Cabometyx do czasu ustąpienia PPES do stopnia 1.
- Zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii: należy przerwać leczenie kabozantynibem
- Lek może powodować uszkodzenie płodu. Kobietom w wieku rozrodczym zaleca się wskazania stosowania skutecznej antykoncepcji.

Działania niepożądane:

Najczęściej występujące działania niepożądane (występujące u $\geq 25\%$ pacjentów) to: biegunka, zmęczenie, mdłości, zmniejszenie apetytu, erytrodyzestja dłoniowo-podeszwowa, nadciśnienie, wymioty, zmniejszenie masy ciała, zaparcie.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Ponieważ większość zdarzeń może wystąpić we wczesnej fazie leczenia, lekarz powinien starannie oceniać stan pacjenta przez pierwsze osiem tygodni leczenia, aby określić, czy konieczna jest modyfikacja dawki. Zdarzenia, które na ogół występują wcześnie, obejmują hipokalcemię, hipokaliemię, małopłytkowość, nadciśnienie tętnicze, erytrodyzestję dłoniowo-podeszwową (zespół ręka-stopą), białkomocz oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (ból brzucha, zapalenie błon śluzowych, zaparcie, biegunka, wymioty). Zmniejszenie dawki i wstrzymanie podawania produktu związane z działaniami niepożądanymi wystąpiły, odpowiednio, u 59,8% i 70% pacjentów leczonych kabozantynibem w głównym badaniu klinicznym. Dwukrotne zmniejszenie dawki wymagane było u 19,3% pacjentów. Mediana czasu do pierwszego zmniejszenia dawki wyniosła 55 dni, a do pierwszego wstrzymania podawania produktu wyniosła 38 dni.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:

Perforacje i przetoki

U pacjentów leczonych kabozantynibem obserwowano przypadki poważnych żołądkowo-jelitowych (GI) perforacji i przetok w obrębie przewodu pokarmowego, niekiedy zakończonych zgonem. Pacjenci z zapalną chorobą jelit (np. chorobą Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, zapaleniem otrzewnej, zapaleniem uchyłków lub zapaleniem wyrostka robaczkowego), pacjenci z nowotworowym naciekiem przewodu pokarmowego lub pacjenci z powikłaniami zabiegu chirurgicznego w obrębie przewodu pokarmowego (szczególnie związanymi z opóźnionym lub niepełnym wygojeniem) powinni przejść dokładną ocenę przed rozpoczęciem leczenia kabozantynibem, a następnie powinni być ściśle monitorowani w kierunku objawów perforacji i przetok, w tym ropni. Pacjenci z uporczywą lub nawracającą biegunką w okresie leczenia mogą być zagrożeni wystąpieniem przetoki odbytu. Należy przerwać leczenie kabozantynibem u pacjentów, u których wystąpi perforacja lub przetoka w obrębie przewodu pokarmowego, która nie poddaje się leczeniu.

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

U pacjentów leczonych kabozantynibem zaobserwowano żyłne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, w tym przypadki zatorowości płuc oraz tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe. Należy zachować ostrożność stosując kabozantynib u pacjentów z czynnikami ryzyka takich zdarzeń lub z takimi zdarzeniami w wywiadzie. Należy przerwać leczenie kabozantynibem u pacjentów, u których wystąpi ostry zawał mięśnia sercowego lub inne klinicznie istotne tętnicze powikłanie zakrzepowo-zatorowe.

Krwotok

U pacjentów leczonych kabozantynibem zaobserwowano przypadki ciężkiego krwotoku. Pacjenci z ciężkim krwawieniem w wywiadzie przed leczeniem, powinni przejść dokładną ocenę przed rozpoczęciem przyjmowania kabozantynibu. Nie należy podawać kabozantynibu pacjentom z ciężkim krwotokiem lub ryzykiem krwotoku.

Powikłania związane z ranami

U pacjentów leczonych kabozantynibem zaobserwowano powikłania związane z ranami. W miarę możliwości leczenie kabozantynibem należy przerwać co najmniej 28 dni przed planowanym zabiegiem chirurgicznym, w tym zabiegiem stomatologicznym. Decyzję o ponownym podjęciu leczenia kabozantynibem po zabiegu chirurgicznym należy podjąć w oparciu o kliniczną ocenę procesu gojenia się ran. Należy przerwać leczenie kabozantynibem u pacjentów z powikłaniami gojenia się ran, które wymagają interwencji medycznej.

Nadciśnienie tętnicze

U pacjentów leczonych kabozantynibem zaobserwowano przypadki nadciśnienia tętniczego. Ciśnienie krwi pacjenta powinno być prawidłowo kontrolowane przed rozpoczęciem leczenia kabozantynibem. Podczas leczenia kabozantynibem wszyscy pacjenci powinni być monitorowani w kierunku nadciśnienia oraz w miarę potrzeby leczeni z zastosowaniem standardowego leczenia przeciwnadciśnieniowego. W przypadku uporczywego nadciśnienia, utrzymującego się mimo zastosowania leków przeciwnadciśnieniowych, należy zmniejszyć dawkę kabozantynibu. Należy przerwać leczenie kabozantynibem jeśli nadciśnienie jest ciężkie i utrzymuje się mimo zastosowanego leczenia przeciwnadciśnieniowego oraz zmniejszenia dawki kabozantynibu. Należy przerwać leczenie kabozantynibem w przypadku wystąpienia przełomu nadciśnieniowego.

Zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii

U pacjentów leczonych kabozantynibem obserwowano przypadki zespołu odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS). Należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia tego zespołu u każdego pacjenta z obecnością wielu objawów, takich jak napady padaczkowe, ból głowy, zaburzenia widzenia, splątanie lub zaburzenia czynności psychicznych. U pacjentów z RPLS należy przerwać leczenie kabozantynibem.

Wydłużenie odcinka QT

Kabozantynib należy ostrożnie stosować u pacjentów z wydłużeniem odcinka QT w wywiadzie, pacjentów, którzy przyjmują leki antyarytmiczne lub pacjentów z istotnymi współistniejącymi zaburzeniami krążenia, bradykardią lub zaburzeniem elektrolitów. Podczas przyjmowania kabozantynibu należy okresowo monitorować EKG oraz elektrolity w surowicy krwi (wapń, potas i magnez).

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstsze poważne działania niepożądane związane z kabozantynibem to ból brzucha (3%), wysięk opłucnowy (3%), biegunka (2%) i nudności (2%). Najczęstsze działania niepożądane dowolnego stopnia (występujące u co najmniej 25% pacjentów) obejmowały biegunkę (74%), zmęczenie (56%), nudności (50%), zmniejszenie łaknienia (46%), erytrodyzestezję dłoniowo-podeszwową (42%), nadciśnienie tętnicze (37%), wymioty (32%), zmniejszenie masy ciała (31%) i zaparcie (25%).

Baza ADR Reports

Baza ADR Reports dostarcza danych dotyczących 300 pacjentów, u których raportowano działania niepożądane związane ze stosowaniem kabozantynibu (do kwietnia 2017 r.). Do najczęściej zgłaszanych według częstości ich występowania należą: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (152 przypadki), zaburzenia żołądka i jelit (149 przypadków), a następnie zaburzenia ze strony układu nerwowego (83 przypadki).

4.3. Komentarz Agencji

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono jedyny odnaleziony przegląd w którym autorzy uwzględnili badanie oceniające kabozantynib stosowany we wnioskowanej populacji pacjentów tj. przegląd Porta 2016, który w ocenie wnioskodawcy uzyskał 1 punkt w skali AMSTAR (sklasyfikowany jako przegląd o niskiej jakości). Przegląd zawiera wyniki tylko jednego badania dotyczącego ocenianej technologii, tj. badania METEOR, którego szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdziale 4.2 niniejszej AWA. Autorzy przeglądu wskazali, że rozwój terapii celowanych na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) oraz inhibitorów Dodatkowo podkreślili, że nowo opublikowane badania (METEOR oraz CheckMate 025), mogą przyczynić się do zmiany dotychczas stosowanych schematów leczenia zaawansowanego raka nerki. Wskazali także, że na podstawie wyników badania METEOR można wywnioskować, przyczynieniu się kabozantynibu do wydłużenia PFS względem ewerolimusu (wynik IS na korzyść kabozantynibu) – wyniki zbieżne z wynikami przedstawionymi w niniejszej AWA. Brak wykonanej w opracowaniu Porta 2016 syntezy ilościowej wyników uniemożliwia porównanie kabozantynibu względem pozostałych komparatorów wybranych przez wnioskodawcę. Analitycy Agencji odnaleźli dodatkowo publikację Al-Salama 2016, jednak w opracowaniu autorzy przedstawili wyłącznie wyniki z badania METEOR, zaś wnioski płynące z przeglądu są zbieżne z tymi z analizy wnioskodawcy.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Zgodnie z deklaracją wnioskodawcy celem analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem Cabometyxu (kabozantynib) w dawce 20 mg, 40 mg oraz 60 mg w terapii dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, po niepowodzeniu uprzednio zastosowanej terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF). Kabozantynib (CAB) porównano z aksytynibem (AKS), ewerolisumem (EWE) i niwolumabem. Analizę użyteczności kosztów przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym, z perspektywy NFZ, która jest tożsama z perspektywą wspólną, z uwagi na pomijalnie małe koszty ponoszone przez pacjenta. Wnioskodawca przedstawił model Markowa z trzema stanami zdrowia – stanem przed progresją, po progresji oraz zgonem.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Dane kliniczne pochodzące z badania METEOR (porównanie CAB vs. EWE) lub metaanalizy sieciowej opartej na krzywych parametrycznych (pozostałe). W metaanalizie wykorzystano badania METEOR, Check-Mate025, RECORD-1, TARGET i AXIS.

Uwzględnione koszty

Uwzględniono koszty leków i ich podania, koszty monitorowania stanu pacjenta, działań niepożądanych i opieki paliatywnej.

Użyteczności stanów zdrowia

W analizie podstawowej użyteczności stanów zdrowia na podstawie badania METEOR.

Dyskontowanie

W analizie podstawowej 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

CAB vs. Niwolumab

Porównanie CAB z niwolumabem zostanie pominięte z uwagi na brak refundacji niwolumabu. Wyniki porównania znajdują się na ss. 81-86 analizy efektywności ekonomicznej wnioskodawcy. Przy interpretacji wyników należy mieć na uwadze, że analizy nie uwzględniają RSS zaproponowanego dla niwolumabu (w wariancie z RSS dla CAB).

CAB vs. EWE

Tabela 23. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	CAB	EWE
Koszt leczenia [zł]	bez RSS: 446 144 z RSS: [REDACTED]	84 724
Koszt inkrementalny [zł]	bez RSS: 361 420 z RSS: [REDACTED]	
Efekt [QALY]	2,09	1,64
Efekt inkrementalny [QALY]	0,45	
ICUR [zł/QALY]	bez RSS: 811 516 z RSS: [REDACTED]	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie CAB w miejsce EWE jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR wyniósł 812 tys. zł bez RSS i [REDACTED] tys. zł z RSS. [REDACTED]

CAB vs. AKS

Tabela 24. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	CAB	EWE
Koszt leczenia [zł]	bez RSS: 443 530 z RSS: [REDACTED]	78 476
Koszt inkrementalny [zł]	bez RSS: 365 054 z RSS: [REDACTED]	
Efekt [QALY]	2,13	1,51
Efekt inkrementalny [QALY]	0,62	
ICUR [zł/QALY]	bez RSS: 592 759 z RSS: [REDACTED]	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie CAB w miejsce AKS jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR wyniósł 593 tys. zł bez RSS i [REDACTED] tys. zł z RSS. [REDACTED]

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto CAB, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, jest równy wysokości prog², o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi 8 577 zł dla porównania z EWE i 9 658 zł dla porównania z AKS.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. W analizie jednokierunkowej testowano wpływ na wyniki dyskontowania, horyzontu analizy, masy ciała pacjentów, wyboru rodzaju krzywej dla modelowania OS, PFS i TTD, użyteczności oraz uwzględnienia dodatkowych kosztów (kolejne linie leczenia i opieka terminalna). Analizę wrażliwości oceniono jako prawidłową.

W żadnym z rozpatrywanych scenariuszy analizy jednokierunkowej nie doszło do zmiany wnioskowania – niezależnie od scenariusza CAB jest terapią droższą i skuteczniejszą. Analiza probabilistyczna potwierdza stabilność wyników. Dla niewielkiego odsetka symulacji (ok. 6% dla porównania z AKS i ok. 3% z EWE) CAB jest terapią zdominowaną (droższą i mniej skuteczną).

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 25. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont 30-letni, odpowiada dożywności.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową i probabilistyczną analizę wrażliwości.

² 130 002 zł

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Wybór techniki analitycznej, komparatorów, horyzontu czasowego, typu i struktury modelu, rodzaju oraz zakresu uwzględnionych w modelu danych oraz konstrukcję modelu oceniono jako prawidłowe.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane wejściowych oceniono jako prawidłowe, nie zidentyfikowano też błędów ekstrakcji danych. Należy jednak zwrócić uwagę na różnice w metodologii metaanalizy sieciowej pomiędzy analizą kliniczną i ekonomiczną. W analizie klinicznej przeprowadzono metaanalizę sieciową opartą na hazardzie względnym, tj. przyjmującą założenie o proporcjonalnym hazardzie dla każdej porównywanej pary komparatorów uwzględnionych w analizie. Z kolei analiza ekonomiczna oparta została o metaanalizę wykorzystującą krzywe parametryczne. Wnioskodawca uznał różnice w metodyce za ograniczenie przedstawionej analizy ekonomicznej. Szczegółowe omówienie założeń i metodyki metaanalizy sieciowej można znaleźć na ss. 14-17 analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną poprzez wprowadzenie zerowych wartości kosztów do modelu. Zdaniem wnioskodawcy walidacja potwierdziła poprawność modelu.

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Brak innych modeli dotyczących ocenianej technologii.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet NFZ związanego z refundacją preparatu Cabometyx (kabozantynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, po niepowodzeniu uprzednio zastosowanej terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF).

Horizont czasowy

2 lata (II połowa 2017 – I połowa 2019 roku)

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ).

Wnioskodawca przyjął, że wyniki z perspektywy wspólnej będą zbliżone do wyników z perspektywy NFZ.

Porównywane scenariusze:

W analizie rozpatrywano dwa scenariusze:

- istniejący, w którym przedstawiono sytuację, w której Cabometyx nie jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu,
- nowy (najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), w których przedstawiono prognozy wpływu na budżet związane z refundacją preparatu Cabometyx.

Kategoria odpłatności i kwalifikacja do grupy limitowej:

Wnioskodawca wnioskuje o refundację w ramach kategorii dostępności refundacyjnej: *lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach programu lekowego*.

Zgodnie z informacją wnioskodawcy kabozantynib nie może być kwalifikowany do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych i wymaga stworzenia odrębnej grupy limitowej.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja docelowa

Oszacowania liczebności populacji, których wnioskowana technologia może być zastosowana oparto na danych NFZ, danych Krajowego Rejestru Nowotworów oraz opinii ekspertów. W obliczeniu rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją wykorzystano prognozy rozwoju rynku dla aksytynibu przedstawione w AWA dla leku Opdivo.

Udział w rynku

Wnioskodawca w analizie, przyjął założenie dotyczące udziału w rynku wykorzystane w AWA AOTMiT dla leku Opdivo (AWA Opdivo), tj. udział kabozantynibu w rynku leków stosowanych w II linii leczenia w programie lekowym B.10 w kolejnych latach refundacji odpowiadał będzie obserwowanemu w przeszłości rozwojowi rynku dla aksytynibu. Zgodnie z założeniami wnioskodawca w analizie wykorzystał średnie prognozy przedstawione w AWA dla Opdivo oparte na rozwoju rynku dla aksytynibu, tj. 16,3% w I roku i 30,8% w II roku finansowania.

Koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów: koszty wnioskowanego leku, koszt technologii opcjonalnych, koszty monitorowania leczenia, koszt leczenia działań niepożądanych, koszt opieki paliatywnej, koszt związany ze zgonem.

Podstawą do szacowania kosztu kabozantynibu jest PDD. W związku powyższym cena wnioskowanego leku jest taka sama dla wszystkich trzech dawek leku zawierającego kabozantynib.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	719 (561-738)	739 (577-759)
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	5	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	117 (zakres: 92-120)	228 (zakres: 178-265)

Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [zł]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty CAB	0	0	0	0
Koszty sumaryczne	38 035 031	70 393 919		
Scenariusz nowy				
Koszty CAB	19 767 667 zł	56 204 478 zł		
Koszty sumaryczne	52 049 707	112 021 271 zł		
Koszty inkrementalne				
Koszty CAB	19 767 667	56 204 478		
Koszty sumaryczne	14 014 676	41 627 351		

Zgodnie z wynikami analizy wpływu na budżet płatnika refundacja leku Cabometyx wiąże się z dodatkowymi wydatkami dla NFZ. W wariantcie bez RSS wyniosą one ok. 14,0 mln zł w I roku i ok. 41,6 mln zł w II roku refundacji. W wariantcie z RSS ok. [] w I roku i [] zł w II roku refundacji.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 28. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Brak uwag
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Przyjęta przez wnioskodawcę długość horyzontu czasowego wynosi 2 lata, co jest zgodne z rozporządzeniem ws. wymagań minimalnych oraz polskimi wytycznymi HTA.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Komentarz pod tabelą.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	W analizie wykorzystano prognozy oparte na rozwoju rynku dla aktytynibu.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	?	W AKL i AE wnioskodawcy jako komparator obok ewerolimusu i aktytynibu dodatkowo wskazano niwolumab.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	Nd	Wnioskowany lek nie jest refundowany ze środków publicznych.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Założenia wnioskodawcy są niespójne z wskazywanym we wniosku poziomem sprzedaży. Liczba zrefundowanych opakowań wynikająca z kosztów refundacji wnioskowanego leku w wariacie prawdopodobnym nieco przewyższa roczną wielkość dostaw zadeklarowaną we wniosku.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek ma być dostępny dla pacjenta bezpłatnie, w ramach programu lekowego.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Brak uwag.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	AWB wnioskodawcy zawiera analizę scenariuszy skrajnych (minimalna oraz maksymalna wielkość populacji, różne oszacowania wiekości przejęcia rynku leków stosowanych w II linii (aktytynibu i ewerolimusu) przez kabozantynib).

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Populacja docelowa

Liczebność populacji docelowej wnioskodawca oparł na danych NFZ, danych Krajowego Rejestru Nowotworów oraz opinii ekspertów. Ze względu na brak innych, bardziej wiarygodnych źródeł na podstawie, których można oszacować wielkość populacji w opinii Agencji ich wybór jest słuszny. Informacje otrzymane od prof. M. Krzakowskiego potwierdzają szacunki wnioskodawcy. Zgodnie z jego opinią liczba nowych zachorowań na raka nerki oraz odsetek pacjentów stosujących 2. Liniję leczenia pokrywają się z danymi wnioskodawcy.

Komparatory

Wybór komparatorów w AWB w opinii analityków jest prawidłowy Wnioskodawca jako komparatory przyjął ewerolimus i aktytynib. Wymienione leki są aktualnie refundowane w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”. W AK i AE stosowanie kabozantynibu jest dodatkowo porównywane z niwolumabem, który nie został uwzględniony w AWB ze względu na brak jego refundacji we wnioskowanym wskazaniu.

Dodatkowo w opinii KK 48ando. Macieja Krzakowskiego wśród wymienionych technologii alternatywnych oprócz ewerolimusu, aktytynibu i niwelumabu znalazł się sorafenib. Sorafenib także jest aktualnie finansowany w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”. W opinii analityków nie jest on odpowiednim komparatorem dla wnioskowanego leku, ze względu na odmienne kryteria włączenia do programu. Do leczenia kabozantynibem będą włączani pacjenci po niepowodzeniu terapii lekami ukierunkowanymi molekularnie przeciwko VEGF (jakim jest min. Sorafenib).

Koszty

Wśród kosztów uwzględnionych w AWB znalazły się min. Koszty monitorowania leczenia oraz koszt leczenia działań niepożądanych, w ramach których przewidziana jest hospitalizacja. Analitycy Agencji nie mają zastrzeżeń do oszacowań wnioskodawcy dotyczących przyjętych kosztów leczenia. Należy jednak mieć na uwadze, że zgodnie z projektem zarządzenia Prezesa NFZ planowane jest podwyższenie wyceny punktu rozliczeniowego dla szpitali z 52 zł do 54 zł. Zgodnie z projektem zmiana miałaby nastąpić 1 lipca 2017 roku. Wzrost wyceny punktu rozliczeniowego wpłynie na koszty leczenia analizowanymi lekami. Prawdopodobnie zmiana ta nie wpłynie znacząco na wyniki i wnioski analizy wpływu na budżet.

W analizie wnioskodawcy koszty komparatorów zostały oszacowane na podstawie DGL NFZ za okres styczeń – wrzesień 2016 roku. Aktualnie dostępne są dane DGL za cały rok 2016. Ocena wysokości kosztów komparatorów na podstawie danych za okres styczeń – grudzień 2016 nie odbiega znacząco od wyliczeń wnioskodawcy, w związku z powyższym ich aktualizacja zostanie pominięta, a dane podane w AWB uznano za prawidłowe.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie wnioskodawcy zostały przedstawione scenariusze skrajne, tj. generujące największe lub najmniejsze wydatki z punktu widzenia NFZ. Jako założenia scenariuszy skrajnych przyjęto wielkości populacji wg opinii ekspertów oraz alternatywne odsetki przejścia rynku leków stosowanych w II linii (aksytynibu i ewerolimusu) przez kabozantynib.

Tabela 29. Koszty inkrementalne: scenariusze skrajne [zł]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz podstawowy				
Koszty inkrementalne CAB	19 767 667	56 204 478		
Sumaryczne koszty inkrementalne	14 014 676	41 627 351		
Scenariusz minimalny				
Koszty inkrementalne CAB	15 423 729	43 874 084		
Sumaryczne koszty inkrementalne	10 934 956 zł	32 494 303 zł		
Scenariusz maksymalny				
Koszty inkrementalne CAB	20 748 563	65 843 781		
Sumaryczne koszty inkrementalne	14 385 022	46 556 786		

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Zgodnie z wynikami analizy wpływu na budżet refundacja leku Cabometyx wiąże się z dodatkowymi wydatkami dla płatnika publicznego. Zgodnie ze scenariuszem prawdopodobnym około 14,0 mln zł i 41,6 mln zł odpowiednio w 1. i 2. Roku obowiązywania decyzji refundacyjnej w wariantcie bez RSS oraz analogicznie około [] [], przy uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka. Koszty jakie poniesie pacjent są marginalne, w związku z powyższym wnioskodawca odstąpił od przedstawienia wyników z perspektywy pacjenta.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Analizę racjonalizacyjną oparto na mechanizmie uwolnienia środków publicznych poprzez refundację odpowiedników leków zawierających [redacted] stanowiących podstawy limitów w swoich grupach limitowych. Tym samym analizie wykorzystano możliwość obniżenia limitu finansowania, przyjmując, że nowe odpowiedniki będą miały cenę niższą o 25% od obecnego preparatu.

W poniższej tabeli porównano ze sobą maksymalne wydatki dla płatnika publicznego, w związku z refundacją leku Cabometyx oraz możliwe oszczędności, wynikające z zastosowania mechanizmu zaproponowanego w analizie racjonalizacyjnej.

Tabela 30. Wyniki analizy racjonalizacyjnej

Koszty	I rok	II rok	I-II rok
Wydatki	14 385 022	46 556 786	60 941 808
Oszczędności	44 196 855	44 196 855	88 393 711
Różnica	-29 811 833	2 359 931	-27 451 903

Zgodnie z wynikami analizy racjonalizacyjnej zaproponowany przez Wnioskodawcę mechanizm uwolnienia środków publicznych umożliwi pokrycie wydatków (w wariacie maksymalnym) poniesionych przez płatnika publicznego na refundację leku Cabometyx sumarycznie dla dwóch lat refundacji. Przy czym w I roku refundacji oszczędności przewyższają wydatki o ok. 29,8 mln zł, natomiast w II roku są niższe niż wydatki o ok. 2,3 mln zł.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Zasadne wydaje połączenie wnioskowanego programu z obowiązującym już programem Leczenia raka nerki (ICD-10 C64) (Obwieszczenie MZ z dnia 26 kwietnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych [Dz. U. Min.Zdr. 2017.51]) obejmującym pozostałe leki finansowane w leczeniu raka nerki, w tym ewerolimusu i aksytynibu. W tabeli poniżej przedstawiono najważniejsze różnice między zapisami programów:

Tabela 31. Najważniejsze różnice w zapisach programów lekowych

Wnioskowany program lekowy Leczenia raka nerki (ICD-10 C64)	Obowiązujący program Leczenia raka nerki (ICD-10 C64) - zapisy dotyczące ewerolimusu, aksytynibu	Uwagi analityków Agencji
Brak zapisu.	„korzystne lub pośrednie rokowanie według skali MSKCC”	Zgodnie z informacjami przedstawionymi w analizach wnioskodawcy, do leczenia w ramach wnioskowanego programu do II linii leczenia można kwalifikować tylko pacjentów z korzystnym i pośrednim rokowaniem wg skali MSKCC. W zapisach tego programu brak jest jednak jednoznacznego odniesienia się do ww. skali, co może skutkować niejasną interpretacją przy kwalifikacji pacjentów do programu. Warto dodatkowo zaznaczyć, że w ramach obecnie obowiązującego programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)” u pacjentów z niekorzystnym rokowaniem wg skali MSKCC nie jest przewidziane żadne leczenie technologiami innowacyjnymi (wyjątek stanowi temsyrolimus w I linii leczenia).
Brak zapisu.	„uprzednie wykonanie nefrektomii (radykalnej lub oszczędzającej)”	W analizach wnioskodawcy wskazano, że do wnioskowanego programu lekowego włączani są pacjenci po zabiegu nefrektomii. Brak jednoznacznego zapisu we wnioskowanym programie lekowym.

Ponadto, do badania METEOR kwalifikowano zarówno pacjentów z wykonanym zabiegiem nefrektomii, jak i bez wykonanego zabiegu nefrektomii, natomiast zgodnie z analizą wnioskodawcy, do wnioskowanego programu lekowego włączani są pacjenci po zabiegu nefrektomii. Należy zauważyć, że większość pacjentów z badania METEOR miała jednak wykonany zabieg nefrektomii (86% z grupy otrzymującej CAB oraz 85% pacjentów z grupy EWE).

Dodatkowo, do badania METEOR włączano pacjentów z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym rakiem nerkowokomórkowy zaawansowanym **lub z przerzutami** z komponentem jasnokomórkowym. W zapisach proponowanego programu lekowego jednym z kryteriów kwalifikacji jest nowotwór w stadium zaawansowanym – brak zapisu dotyczącego występowania przerzutów narządowych.

Eksperti, od których Agencja otrzymała opinię nie zgłosili żadnych krytycznych uwag do projektu Programu Lekowego.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Cabometyx, kabozantynib we wskazaniu: leczenie raka nerki (ICD10 C64) – leczenie zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC ang. renal cell carcinoma) u dorosłych pacjentów, u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF), przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 13.05.2017 przy zastosowaniu słowa kluczowego Cabometyx/ Cabozantinib. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji pozytywnych. Odnaleziono dwie rekomendacje negatywne. Niewielka ilość rekomendacji refundacyjnych wynika najprawdopodobniej z powodu, że kabozantynib stosunkowo niedawno uzyskał europejską rejestrację we wnioskowanym wskazaniu – lipiec 2016. Na stronie brytyjskiej agencji NICE (NICE 2017) i szkockiej agencji SMC (SMC 2017), zamieszczono informacje o przygotowywanej ocenie kabozantynibu stosowanego w populacji pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 32. Rekomendacje refundacyjne dla Cabometyx, kabozantynib

Organizacja, rok	Treść wskazania i uzasadnienie
NCPE, 2017 Irlandia	National Centre for Pharmacoeconomics zaleca przeprowadzić pełną analizę farmakoekonomiczną.
AWG, 2016 Walia	<u>Rekomendacja negatywna:</u> All Wales Medicines Strategy Group uważa, że spełnia kryteria wyłączenia według oceny NICE (The National Institute for Health and Care Excellence).
SMC, 2017 Szkocja	Opinia Scottish Medicines Consortium zostanie wydana 12.06.2017
NICE, 2017 Wielka Brytania	The National Institute for Health and Care Excellence planuje wydać opinię na temat zastosowania leku Cabometyx w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowy po uprzedniej terapii celowanej przeciwko VEGF w sierpniu 2017 roku.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 33. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	w szpitalu	Nie
Belgia	nie wprowadzony do obrotu	nie wprowadzony do obrotu	nie wprowadzony do obrotu
Bułgaria	nie wprowadzony do obrotu	nie wprowadzony do obrotu	nie wprowadzony do obrotu
Chorwacja	nie wprowadzony do obrotu	nie wprowadzony do obrotu	nie wprowadzony do obrotu
Cypr	nie wprowadzony do obrotu	nie wprowadzony do obrotu	nie wprowadzony do obrotu
Czechy	nie wprowadzony do obrotu	nie wprowadzony do obrotu	nie wprowadzony do obrotu
Dania	100%	brak ograniczeń	Nie
Estonia	nie wprowadzony do obrotu	nie wprowadzony do obrotu	nie wprowadzony do obrotu
Finlandia	nie wprowadzony do obrotu	nie wprowadzony do obrotu	nie wprowadzony do obrotu
Francja	nie wprowadzony do obrotu	nie wprowadzony do obrotu	nie wprowadzony do obrotu
Grecja	nie wprowadzony do obrotu	nie wprowadzony do obrotu	nie wprowadzony do obrotu
Hiszpania	nie wprowadzony do obrotu	nie wprowadzony do obrotu	nie wprowadzony do obrotu
Holandia	100%	refundacja indywidualna	Nie
Irlandia	nie wprowadzony do obrotu	nie wprowadzony do obrotu	nie wprowadzony do obrotu
Islandia	nie wprowadzony do obrotu	nie wprowadzony do obrotu	nie wprowadzony do obrotu
Liechtenstein	nie wprowadzony do obrotu	nie wprowadzony do obrotu	nie wprowadzony do obrotu
Litwa	nie wprowadzony do obrotu	nie wprowadzony do obrotu	nie wprowadzony do obrotu
Luksemburg	nie wprowadzony do obrotu	nie wprowadzony do obrotu	nie wprowadzony do obrotu
Łotwa	nie wprowadzony do obrotu	nie wprowadzony do obrotu	nie wprowadzony do obrotu
Malta	nie wprowadzony do obrotu	nie wprowadzony do obrotu	nie wprowadzony do obrotu
Niemcy	100%	brak ograniczeń	Nie
Norwegia	100%	refundacja indywidualna	Nie
Portugalia	nie wprowadzony do obrotu	nie wprowadzony do obrotu	nie wprowadzony do obrotu
Rumunia	nie wprowadzony do obrotu	nie wprowadzony do obrotu	nie wprowadzony do obrotu
Słowacja	nie wprowadzony do obrotu	nie wprowadzony do obrotu	nie wprowadzony do obrotu
Słowenia	nie wprowadzony do obrotu	nie wprowadzony do obrotu	nie wprowadzony do obrotu
Szwajcaria	nie wprowadzony do obrotu	nie wprowadzony do obrotu	nie wprowadzony do obrotu
Szwecja	nie wprowadzony do obrotu	nie wprowadzony do obrotu	nie wprowadzony do obrotu
Węgry	nie wprowadzony do obrotu	nie wprowadzony do obrotu	nie wprowadzony do obrotu
Wielka Brytania	100%	refundacja indywidualna	Nie
Włochy	nie wprowadzony do obrotu	nie wprowadzony do obrotu	nie wprowadzony do obrotu

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Cabometyx jest finansowany w 6 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100 %. W Wielkiej Brytanii, Norwegii oraz Holandii finansowanie Cabometyxu jest ograniczone do refundacji indywidualnej, natomiast w Austrii ograniczone do finansowania w szpitalach. Jedynie w Danii finansowanie nie jest ograniczone żadnymi czynnikami. W żadnym kraju nie stosowano instrumentów podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

11.1. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 34. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
Dr n. med. Beata Jagielska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Wykazano statystycznie znamiennej poprawę PFS dla produktu CABOMETYX w porównaniu z ewerolimusem. Planowana okresowa analiza OS przeprowadzona została jednocześnie z analizą PFS, ale nie osiągnęła tymczasowej granicy istotności statystycznej (HR= 0,68 [0,51;0,90], p=0,006). W kolejnej, nieplanowanej tymczasowej analizie OS wykazano statystycznie znamiennej poprawę dla pacjentów zrandomizowanych do produktu CABOMETYX w porównaniu z ewerolimusem (mediana 21,4 miesiąca wobec 16,5 miesiąca; HR=0,66 [0,53'083], p=0,003).	-	Ze względu na wyniki badania randomizowanego II fazy, w którym wykazano statystycznie znamiennej poprawę PFS dla produktu CABOMETYX w porównaniu z ewerolimusem. Planowana okresowa analiza OS przeprowadzona została jednocześnie z analizą PFS, ale nie osiągnęła tymczasowej granicy istotności statystycznej HR= 0,68 [0,51;0,90], p=0,006 oraz w kolejnej analizie nieplanowanej tymczasowej analizie OS wykazano statystycznie znamiennej poprawę dla pacjentów zrandomizowanych do produktu CABOMETYX w porównaniu z ewerolimusem (mediana 21,4 miesiąca wobec 16,5 miesiąca; HR=0,66 [0,53'083], p=0,003; terapia powinna być finansowana ze środków publicznych.
Prof. Dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Finansowanie z publicznych środków kabozantynibu we wnioskowanym wskazaniu, jest uzasadnione na podstawie wyników badania III fazy METEOR, które wykazują: a) znamienne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (mediana 7,4 – kabozantynib i 3,8 ewerolimus) oraz b) znamienne zwiększył wskaźnik odpowiedzi obiektywnych (odpowiednio 21% i 5% p<0,001).	Przeciw finansowaniu kabozantynibu we wnioskowanym wskazaniu, przemawia fakt, że w pełnotekstowej publikacji wyników badania METEOR nie udokumentowano* znamiennego wpływu na czas przeżycia całkowitego, a znamienne wydłużenie 21,4 wobec 16,5 miesiąca zostało przedstawione jedynie w postaci doniesienia zjazdowego. Dodatkowe wątpliwości budzą działania niepożądane o poważnym nasileniu oraz brak porównania wpływu na jakość życia chorych.	Finansowanie z publicznych środków kabozantynibu – stosowanego w leczeniu chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (rak jasnokomórkowy lub nowotwór z przewagą wymienionego typu histologicznego) – będzie uzasadnione pod warunkiem potwierdzenia w pełno tekstowej publikacji znamiennego wpływu na czas przeżycia całkowitego. (...) Wyniki leczenia aksytynibem [badanie AXIS] są – porównaniu pośrednim – podobne do uzyskanych przy zastosowaniu kabozantynibu. Wytyczne postępowania wskazują wykorzystanie (...) immunoterapii niwolumabem, który również porównano z Ewerolimusem w ramach badania III fazy i stwierdzono znamienne dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji choroby i przeżycia całkowitego przy znacznie lepszej tolerancji niwolumabu. Wydaje się, że w ramach zwiększenia zakresu możliwości leczenia 2. Linii u chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego należy – w pierwszej kolejności – rozważyć stosowanie Niwolumabu.

*ekspert wskazuje publikację Choueiri i wsp. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2015; 373: 1814-1823; w analizach wnioskodawcy oraz niniejszej AWA wykorzystano dane z najnowszej, pełnotekstowej publikacji zawierającej zaktualizowane wyniki z badania METEOR tj. Choueiri i wsp. Cabozantin b versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a 54randomized, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2016 Jul;17(7):917-27.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 28.03.2017, znak PLR.4600.78.2017.18.IS, PLR.4600.79.2017.10.IS, PLR.4600.80.2017.11.IS (data wpływu do AOTMiT 29.03.2017), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie **objęcia refundacją produktu leczniczego i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku: Cabometyx (kabozantynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka nerki (ICD 10 C64)”**.

Problem zdrowotny

Rak nerkowokomórkowy (ICD10 C64) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się w większości przypadków z nabłonka cewek krętych bliższych, a bardzo rzadko z innych struktur nerki. Jest trzecim pod względem zachorowalności nowotworem złośliwym układu narządów moczowo-płciowych i stanowi około 80–90% wszystkich guzów nerek. Jego największą częstość odnotowuje się w Europie Zachodniej i w Stanach Zjednoczonych. Rak nerkowokomórkowy jest najczęstszym typem litego nowotworu (ok. 90% wszystkich nowotworów złośliwych nerki). Wśród chorych dominują mężczyźni, a szczyt zachorowań obserwuje się między 60 a 70 rokiem życia. Według Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2014 roku w Polsce odnotowano 4921 nowe zachorowania i 2525 zgonów spowodowanych RCC. Leczenie RCC w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu opiera się na interwencji chirurgicznej lub zastosowaniu: cytokinin, interfonu/interleukiny, inhibitorów receptorów kinazy tyrozynowej, inhibitorów kinazy serynowo-treoninowej i przeciwciał monoklonalnych anti-VEGF, jako pierwszej lub drugiej linii leczenia. Stosowanie tych leków wykazuje korzyści, ale często występujące działania niepożądane stanowią istotny problem dla pacjentów.

Alternatywne technologie medyczne

W analizie wnioskodawcy jako komparator dla kabozantynibu w leczeniu jasnonomórkowego raka nerki wskazano refundowane ewerolimus i aksytynib oraz nierefundowany niwolumab.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W niniejszej AWA przedstawiono wyniki z badania METEOR dotyczące bezpośredniego porównania CAB vs EWE oraz wyniki dla porównania pośredniego CAB vs AKS, uzyskane w ramach metaanalizy sieciowej. W analizach wnioskodawcy, oprócz porównania z ewerolimusem i aksytynibem, przedstawiono porównanie kabozantynibu z niwolumabem jednak wyników dla tego ostatniego nie przedstawiono w niniejszej AWA (patrz Komentarz analityków Agencji str. 27 niniejszego opracowania).

Porównanie bezpośrednie

Wyniki badania METEOR wskazują, że mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 7,4 miesiąca w grupie otrzymującej kabozantynib oraz 3,9 miesiąca w grupie ewerolimusu, oraz że terapia CAB w istotny statystycznie sposób wydłuża czas przeżycia wolny od progresji choroby (HR=0,51 (95% CI: 0,41; 0,62)). Podobnie w przypadku przeżycia całkowitego – mediana OS w grupie CAB wyniosła 21,4 miesiący oraz 16,5 miesiący w grupie EWE. Terapia kabozantynibem w istotny statystycznie sposób wydłuża przeżycie całkowite w porównaniu do terapii ewerolimusem: HR=0,66 (95% CI: 0,53; 0,83), p=0,0003. W przypadku większości analizowanych podgrup (w podziale m.in. na wiek, płeć, rasę, grupę ryzyka wg MSKCC, wcześniej wykonany zabieg nefrektomii, stopień sprawności wg ECOG) terapia kabozantynibem okazała się skuteczniejsza w zakresie PFS i OS w porównaniu do terapii.

Odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie był IS wyższy w grupie pacjentów otrzymującej kabozantynib w porównaniu do grupy przyjmującej ewerolimus (OR=6,02 (95% CI: 3,09; 11,71)). Dodatkowo, mediana czasu do pierwszej odpowiedzi w grupie CAB wyniosła 1,91 miesiąca (95% CI: 1,6; 11,0), natomiast w grupie ewerolimusu 2,14 miesiący (95% CI: 1,9; 9,2) (dane z ChPL Cabometyx). W żadnej z grup nie uzyskano odpowiedzi całkowitej. Odsetek pacjentów z odpowiedzią częściową był IS wyższy w grupie CAB niż w grupie EWE; OR=6,02 (95% CI: 3,09; 11,71). W zakresie odsetka pacjentów z chorobą stabilną nie odnotowano IS różnic pomiędzy badanymi grupami; OR=1,17 (95% CI: 0,85; 1,60). W przypadku odsetka pacjentów z progresją choroby odnotowano IS różnicę na korzyść stosowania kabozantynibu w porównaniu do grupy leczonej ewerolimusem, OR=0,39 (95% CI: 0,26; 0,58).

W przypadku oceny jakości życia, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie ogólnego wyniku uzyskanego w kwestionariuszu FKSI-19, jak i wyników uzyskanych w poszczególnych podskalach kwestionariusza FKSI-19 (wyjątek stanowi element dotyczący zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem -wynik IS na korzyść ewerolimus). Również w ocenie jakości życia za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L, na ogół nie wykazywano istotnych statystycznie różnic pomiędzy kabozantynibem a ewerolimusem.

Porównanie pośrednie

W zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby wyniki metaanalizy sieciowej w przypadku porównania aksytynibem, wykazały IS przewagę leczenia kabozantynibem (w przypadku obu analizowanych wariantów, tj. I wariant: wyniki dla wszystkich pacjentów z badania AXIS oraz Qin 2015 – po nieskuteczności leczenia sunitynibem bądź cytokinami, oraz II: wyniki uzyskane jedynie w podgrupie pacjentów po nieskuteczności leczenia sunitynibem). W przypadku przeżycia całkowitego nie odnotowano IS różnic między analizowanymi grupami. Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują, że w zakresie odsetka obiektywnej, całkowitej oraz częściowej odpowiedzi na leczenie, nie uzyskano IS różnic między porównywanymi grupami. W przypadku wyników dotyczących odsetka pacjentów z chorobą stabilną, wyniki metaanalizy sieciowej wykazały istotną statystycznie przewagę leczenia CAB względem terapii AKS (OR=2,28 (95% CI: 1,18; 4,47)). Podobnie w przypadku odsetka pacjentów z progresją choroby – wyniki wskazują na IS różnice na korzyść wnioskowanej technologii

Analiza bezpieczeństwa

Do najczęściej raportowanych zdarzeń (wszystkie stopnie nasilenia) w badaniu METEOR w przypadku grupy pacjentów stosujących kabozantynib należały: biegunka (75%), zmęczenie (59%) oraz nudności (52%), natomiast w przypadku grupy pacjentów stosujących ewerolimus: zmęczenie (48%) oraz anemia (39%).

Wnioskodawca w AKL wskazuje, że „W przypadku aksytynibu (badanie AXIS oraz Qin 2015) do najczęściej raportowanych zdarzeń (wszystkie stopnie nasilenia) należą: podwyższone AST (35%), podwyższone ALT (34%) oraz zmęczenie (34%), natomiast w przypadku niwolumabu (badanie CheckMate 025): zmęczenie (34%).” W opinii analityków Agencji w przypadku aksytynibu, najczęściej raportowanymi ZN, zgodnie z danymi przedstawionymi w Tabeli 32 w AKL wnioskodawcy (oraz danymi z publikacji Qin 2015 i Motzer 2013), były: nadciśnienie, występujące u blisko 44% pacjentów, następnie podwyższone AST (35%), podwyższone ALT (34%) oraz zmęczenie (34%).

Zgodnie z informacjami przedstawionymi na stronie EMA najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem leku Cabometyx (obserwowanymi u więcej niż 1 na 4 pacjentów) są biegunka, zmęczenie, nudności (mdłości), erytrodyzestezja dłoniowopodeszwowa (zespół ręka–stopa, który objawia się wysypką oraz drętwieniem dłoni i stóp), wysokie ciśnienie krwi, wymioty, utrata masy ciała oraz zaparcia. Do najpoważniejszych działań niepożądanych zaliczane są: ból zlokalizowany w okolicy jamy brzusznej, wysięk w jamie opłucnej (gromadzenie się płynu między płucami a klatką piersiową), biegunka, nudności. Zgodnie z dokumentem FDA najczęściej występujące działania niepożądane (występujące u $\geq 25\%$ pacjentów) to: biegunka, zmęczenie, mdłości, zmniejszenie apetytu, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, nadciśnienie, wymioty, zmniejszenie masy ciała, zaparcie.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie CAB w miejsce EWE lub AKS jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania z EWE wyniósł 812 tys. zł bez RSS i [redacted] tys. zł z RSS. Natomiast ICUR dla porównania z AKS wyniósł 593 tys. zł bez RSS i [redacted] tys. zł z RSS [redacted]

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto CAB, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, jest równy wysokości prog³, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi 8 577 zł dla porównania z EWE i 9 658 zł dla porównania z AKS. [redacted]

W żadnym z rozpatrywanych scenariuszy analizy jednokierunkowej nie doszło do zmiany wnioskowania – niezależnie od scenariusza CAB jest terapią droższą i skuteczniejszą. Analiza probabilistyczna potwierdza stabilność wyników. Dla niewielkiego odsetka symulacji (ok. 6% dla porównania z AKS i ok. 3% z EWE) CAB jest terapią zdominowaną (droższą i mniej skuteczną).

³ 130 002 zł

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy było oszacowanie wpływu na budżet NFZ związanego z refundacją preparatu Cabometyx (kabozantynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, po niepowodzeniu uprzednio zastosowanej terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF).

Wnioskodawca przyjął, że wyniki z perspektywy wspólnej będą zbliżone do wyników z perspektywy NFZ.

Zgodnie z wynikami analizy wpływu na budżet płatnika refundacja leku Cabometyx wiąże się z dodatkowymi wydatkami dla NFZ. W wariantcie bez RSS wyniosą one ok. 14,0 mln zł w I roku i ok. 41,6 mln zł w II roku refundacji. W wariantcie z RSS ok. [redacted] w I roku i [redacted] w II roku refundacji.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w analizach wnioskodawcy, do leczenia w ramach wnioskowanego programu do II linii leczenia można kwalifikować tylko pacjentów z korzystnym i pośrednim rokowaniem wg skali MSKCC. W zapisach tego programu brak jest jednak jednoznacznego odniesienia się do ww. skali, co może skutkować niejasną interpretacją przy kwalifikacji pacjentów do programu.

Warto dodatkowo zaznaczyć, że w ramach obecnie obowiązującego programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)” u pacjentów z niekorzystnym rokowaniem wg skali MSKCC nie jest przewidziane żadne leczenie technologiami innowacyjnymi (wyjątek stanowi temsyrolimus w I linii leczenia). Ponadto, w analizach wnioskodawcy wskazano, że do wnioskowanego programu lekowego włączani są pacjenci po zabiegu nefrektomii, natomiast we wnioskowanym programie lekowym brak jest jednoznacznego zapisu w tym zakresie.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Na cztery instytucje, na stronie których odnaleziono informacje na temat oceny zasadności finansowania produktu leczniczego Cabometyx w leczeniu raka nerki 2 agencje (walijska, **AWG** i irlandzka, **NCPE**) wydały w 2016 r. rekomendację negatywną. Według rekomendacji AWG, produkt Cabometyx spełnia kryteria wykluczenia przyjęte przez NICE. Irlandzka agencja natomiast rekomenduje wykonanie pełnej analizy farmakoekonomicznej.

Pozostałe dwie Agencje (NICE w Wielkiej Brytanii, SMC w Szkocji) są aktualnie w trakcie oceny leku Cabometyx.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Cella 2016	Cella D, Grünwald V, Nathan P, et al; Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma given nivolumab versus everolimus in CheckMate 025: a randomised, open-label, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2016 Jul;17(7):994-1003
Choueiri 2016	Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a 58randomized, open-label, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2016 Jul;17(7):917-27.
Choueiri 2015	Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al; METEOR Investigators. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Re-nal-Cell Carcinoma. <i>N Engl J Med.</i> 2015 Nov 5;373(19):1814-23.
Motzer 2015	Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al; CheckMate 025 Investigators. Nivolumab ver-sus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. <i>N Engl J Med.</i> 2015 Nov 5;373(19):1803-13. Doi: 10.1056/NEJMoa1510665. Epub 2015 Sep 25
Qin 2015	Qin S, Bi F, Jin J, Cheng Y, Guo J et al. Ax-itinib versus sorafenib as a second-line therapy in Asian patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a randomized registrational study. <i>Onco Targets Ther.</i> 2015 Jun 8;8:1363-73.
Escudier 2014	Escudier B, Michaelson MD, Motzer RJ, Hutson TE, Clark JI, Lim HY, Porfiri E, Zalewski P, Kannourakis G, Staehler M, Tarazi J, Rosbrook B, Cisar L, Hariharan S, Kim S, Rini BI. Ax-itinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma: subanalyses by prior therapy from a 58randomized phase III trial. <i>Br J Cancer.</i> 2014 Jun 10;110(12):2821-8.
Cella 2013	Cella D, Escudier B, Rini B, Chen C, Bhattacharyya H, Tarazi J, Rosbrook B, Kim S, Motzer R. Patient-reported outcomes for axitinib vs sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: phase III (AXIS) trial. <i>Br J Cancer.</i> 2013 Apr 30;108(8):1571-8
Motzer 2013	Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and up-dated results from a 58randomized phase 3 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2013 May;14(6):552-62.
Korhonen 2012	Korhonen P, Zuber E, Branson M, et al. Correcting overall survival for the impact of crossover via a rank-preserving structural failure time (RPSFT) model in the RECORD-1 trial of everolimus in metastatic renal-cell carcinoma. <i>J Biopharm Stat.</i> 2012;22(6):1258-71
Porta 2012	Porta C, Calvo E, Climent MA, Vaishampayan U, et al. Efficacy and safety of everolimus in elderly patients with metastatic renal cell carcinoma: an exploratory analysis of the outcomes of elderly patients in the RECORD-1 Trial. <i>Eur Urol.</i> 2012 Apr;61(4):826-33.
Beaumont 2011	Beaumont JL, Butt Z, Baladi J, et al.. Patient-reported outcomes in a phase iii study of everolimus versus placebo in patients with metastatic carcinoma of the kidney that has progressed on vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor therapy. <i>Oncologist.</i> 2011;16(5):632-40
Rini 2011	Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a rannomized phase 3 trial. <i>Lancet.</i> 2011 Dec 3;378(9807):1931-9.
Motzer 2010	Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al.; RECORD-1 Study Group. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. <i>Cancer.</i> 2010 Sep 15;116(18):4256-65.
Escudier 2009	Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al; TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. <i>N Engl J Med.</i> 2007 Jan 11;356(2):125-34.
Motzer 2008	Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al.; RECORD-1 Study Group. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. <i>Lancet.</i> 2008 Aug 9;372(9637):449-56
Bukowski 2007	Bukowski R, Cella D, Gondek K, Escudier B; Sorafenib TARGETs Clinical Trial Group. Effects of sorafenib on symptoms and quality of life: results from a large randomized placebo-controlled study in renal cancer. <i>Am J Clin Oncol.</i> 2007 Jun;30(3):220-7.
Escudier 2007	Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C. et al.; Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. <i>J Clin Oncol.</i> 2009 Jul 10;27(20):3312-8.
Al-Salama 2016	Al-Salama ZT, Keating GM; Cabozantinib: A Review in Advanced Renal Cell Carcinoma, <i>Drugs.</i> 2016 Dec;76(18):1771-1778
Porta 2016	Porta C, Giglione P, Paglino C. Targeted therapy for renal cell carcinoma: focus on 2 nd and 3 rd line. <i>Expert Opin Pharmacother.</i> 2016;17(5):643-55

Rekomendacje kliniczne i finansowe

EAU 2016	Ljungberg B, Bensalah K, Bex A. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma. The European Association of Urology (EAU). March 2016.
ESMO 2016	Escudier B, Porta C, Schimidinger M.. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. European Society for Medical Oncology.(ESMO) Annals of Oncology 27 (suplement 5): v58-v68, 2016.
NCI 2016	National Cancer Institute. Renal Cell Cancer Treatment.(NCI) Apr 18, 2016
NCCN 2017	NCCN Clinical practice Guidelines in Oncology. Kidney Cancer. Version 2.2017.
AHS 2013	Alberta Health Service. Renal Cell Carcinoma. Clinical Practice Guideline Gu-003 version 6. Effective Date: June 2013. Dostęp online: http://www.alber-tahealthservices.ca/info/cancerguidelines.aspx .
PTOK 2013	Stelmach A, Potemski P, Borówka A, Chłosta, PL, Demkow T, Fijuth J, Jaszczyński J, Wysocki PJ. Nowotwory układu moczowo-płciowego. Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r.
Szczeklik 2016	Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2015.

Rekomendacje refundacyjne

AWG 2016	http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2257 (data dostępu 18.05.2017)
NCPE 2017	http://www.ncpe.ie/drugs/cabozantinib-cabometyx/ (data dostępu 18.05.2017)
NICE 2017	https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10075 (data dostępu 18.05.2017)
SMC 2017	http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Forthcoming_Submissions/cabozantinib_Cabometyx (data dostępu 18.05.2017)

Pozostałe publikacje

ChPL Cabometyx	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cabometyx (12/10/2016)
ChMP 2016	CHMP assessment report, EMA/664123/2016 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004163/WC500214070.pdf (data dostępu: 17.05.2017)
EPAR 2016	http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004163/WC500214071.pdf (data dostępu: 17.05.2017)
FDA 2016	https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/208692s000lbl.pdf (data dostępu: 17.05.2017)

14. Załączniki

- Załącznik 1. Uzgodniony projekt programu lekowego
- Załącznik 2. Analiza problemu decyzyjnego. Cabometyx, kabozantynib stosowany w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC ang. renal cell carcinoma) u dorosłych pacjentów, u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF), [REDACTED], HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K. Warszawa 2017.
- Załącznik 3. Analiza efektywności klinicznej. Cabometyx, kabozantynib stosowany w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC ang. renal cell carcinoma) u dorosłych pacjentów, u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF), [REDACTED], HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K. Warszawa 2017.
- Załącznik 4. Analiza ekonomiczna Cabometyx, kabozantynib stosowany w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC ang. renal cell carcinoma) u dorosłych pacjentów, u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF), [REDACTED], HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K. Warszawa 2017
- Załącznik 5. Analiza wpływu na system ochrony. Cabometyx, kabozantynib stosowany w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC ang. renal cell carcinoma) u dorosłych pacjentów, u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF), [REDACTED], HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K. Warszawa 2017
- Załącznik 6. Analiza racjonalizacyjna dla leku Cabometyx, kabozantynib stosowanego w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC ang. renal cell carcinoma) u dorosłych pacjentów, u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF), [REDACTED], HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K. Warszawa 2017.
- Załącznik 7. Uzupelnienie wymagań minimalnych