

Rekomendacja nr 92/2019

z dnia 23 października 2019 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych:

**Cabometyx, cabozantinibum, tabletki powlekane, 40 mg, 30 tabl.,
Cabometyx, cabozantinibum, tabletki powlekane, 20 mg, 30 tabl.,
Cabometyx, cabozantinibum, tabletki powlekane, 60 mg, 30 tabl.,
w ramach programu lekowego: „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Cabometyx, cabozantinibum, tabletki powlekane, 40 mg, 30 tabl.,
- Cabometyx, cabozantinibum, tabletki powlekane, 20 mg, 30 tabl.,
- Cabometyx, cabozantinibum, tabletki powlekane, 60 mg, 30 tabl.,

w ramach programu lekowego: „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne kliniczne stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest niezasadne.

Ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa kabozantynibu (CAB) w leczeniu dorosłych, wcześniej nieleczonych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym przeprowadzono na podstawie porównania bezpośredniego względem sunitynibu (SUN) (badanie CABOSUN). Ponadto w ramach analizy klinicznej wnioskodawcy przeprowadzono porównanie pośrednie CAB z sunitynibem (SUN), temsirolimusem (TEM) i pazopanibem (PAZ) poprzez przeprowadzenie metaanalizy sieciowej z wykorzystaniem dodatkowych komparatorów, tj. sorafenibu (SOR), interferonu alfa (INF), interferonu alfa + bevacizumabu (BEV) oraz placebo (PLC). Należy zaznaczyć, że wnioskowanie nt. skuteczności i bezpieczeństwa stosowania CAB jest ograniczone. Zidentyfikowano tylko jedno badanie RCT II fazy bezpośrednio porównujące CAB z SUN. W przypadku pozostałych komparatorów, ze względu na brak badań porównujących bezpośrednio CAB vs PAZ oraz CAB vs TEM, wnioskowanie oparto na wynikach porównania pośredniego.

Wyniki porównania bezpośredniego wykazały istotną statystycznie większą skuteczność terapii CAB w porównaniu do terapii SUN w zakresie wydłużenia o ok. 3,3 mies. czasu przeżycia

wolnego od progresji dla analizowanych grup tj. całej populacji badania, grupy pośredniego oraz grupy niekorzystnego ryzyka. Natomiast nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego. W odniesieniu do punktów końcowych dotyczących odpowiedzi na leczenie przedstawiono wyniki jedynie dla całej populacji badania i zaobserwowano istotnie statystyczny wyższy odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie oraz z częściową odpowiedzią na leczenie w grupie pacjentów przyjmujących CAB w porównaniu do grupy leczonej SUN. W odsetku CR oraz SD istotne statystycznie różnice nie zostały wykazane.

W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa w badaniu CABOSUN w przypadku grupy pacjentów stosujących kabozatynib do najczęściej raportowanych zdarzeń należały: biegunka (73%), zmęczenie (64%) oraz wzrost poziomu AST (60%).

Głównym ograniczeniem analizy ekonomicznej wnioskodawcy jest fakt, iż

Analiza wpływu na budżet przeprowadzona przez wnioskodawcę wykazała, że w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla CAB w ocenianym wskazaniu dojdzie do

Na niepewność wyników analizy wpływu na budżet płatnika publicznego wpływa m.in. brak oszacowania dotyczącego

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Cabometyx, cabozantinibum, tabletki powlekane, 40 mg, 30 tabl., EAN: 3582186003954, z ceną zbytu netto w wysokości
- Cabometyx, cabozantinibum, tabletki powlekane, 20 mg, 30 tabl., EAN: 3582186003947, z ceną zbytu netto w wysokości

- Cabometyx, cabozantinibum, tabletki powlekane, 60 mg, 30 tabl., EAN: 3582186003961, z ceną zbytu netto w wysokości [REDAKTOWANE].

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej – [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]. Poziom odpłatności dla pacjenta – [REDAKTOWANE]. Lek ma być finansowany w ramach [REDAKTOWANE]. Przedstawiono instrument dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Rak nerkowokomórkowy (RCC, ang. *renal cell 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.

Przeważającą większość RCC stanowią raki sporadyczne — tylko około 5% jest uwarunkowanych genetycznie jako składnik dziedzicznych zespołów (m.in. zespołu von Hippel-Lindau, zespołu dziedzicznego brodawkowego RCC). Najważniejszymi czynnikami rozwoju ryzyka raka nerkowokomórkowego są: palenie tytoniu, narażenie zawodowe na substancje chemiczne (zwłaszcza kadm, benzynę i inne produkty ropopochodne oraz azbest), otyłość, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, ekspozycja na leki cytotoksyczne i nefrotoksyczne, nabyta torbielowatość nerek u chorych leczonych dializami z powodu schyłkowej niewydolności nerek, napromienianie miednicy.

Stopień ryzyka niepomyślnego rokowania ustala się wg skali MSKCC (*Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*). Skala MSKCC uwzględnia 5 czynników złego rokowania: 1) ocena w skali Karnofsky'ego < 80%; 2) brak wcześniejszej nefrektomii; 3) niedokrwistość; 4) aktywność dehydrogenazy kwasu mlekowego (LDH) w surowicy $1,5 \times$ > normy; 5) skorygowane stężenie wapnia w surowicy > 10 mg/dl. W zależności od liczby czynników chorego kwalifikuje się go do jednej z 3 kategorii prognostycznych: korzystnego (0 czynników), pośredniego (1-2 czynniki) i niekorzystnego (≥ 3 czynników) rokowania.

Skala IMDC (*International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*) jest modyfikacją skali MSKCC i obejmuje ocenę 6 parametrów: stanu sprawności ogólnej w skali Karnofsky'ego < 80%, stężenia hemoglobiny, czasu od rozpoznania do wystąpienia przerzutów (< 1 roku), skorygowanego stężenia wapnia, liczby płytek krwi oraz liczby neutrofilii we krwi obwodowej. W zależności od uzyskanego wyniku pacjenci są klasyfikowani do jednej spośród 3 grup rokowniczych: korzystnego, pośredniego oraz niekorzystnego rokowania.

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 2016 roku w Polsce odnotowano 5134 nowych zachorowań (3134 u mężczyzn i 2000 u kobiet) i 2637 zgonów (odpowiednio 1682 i 955) spowodowanych RCC.

Alternatywna technologia medyczna

Odnalezione wytyczne wskazują, że pierwszą linią terapii raka nerki w populacji pacjentów z umiarkowanym i niekorzystnym rokowaniem oprócz kabozantinibu są niwolumab stosowany w skojarzeniu impilimumabem oraz aksytynib w skojarzeniu z pembrolizumabem, a także sunitynib, pazopanib, temsirolimus i aksytynib. Przy czym stosowanie poszczególnych leków/schematów leczenia jest zależne od organizacji wydającej zalecenia i nie jest identyczne. W opinii eksperta klinicznego w kategorii rokowania pośredniego stosowane są sunitynib lub pazopanib, zaś w kategorii rokowania niekorzystnego temsirolimus.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 września 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są: aksytynib, kabozantinib,

ewerolimus, niwolumab, pazopanib, sorafenib, sunitynib, temsyrolimus. Dostępność poszczególnych leków jest ograniczona przez kryteria włączenia do obowiązującego programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” – w I linii leczenia pacjentów z rokowaniem korzystnym i pośrednim refundowany jest sunitynib i pazopanib, a w II linii leczenia pacjentów z rokowaniem niekorzystnym refundowany jest temsyrolimus.

Wnioskodawca jako komparatory dla kabozantynibu w analizowanym wskazaniu wybrał sunitynib, pazopanib oraz temsyrolimus. W opinii Agencji wybór komparatorów można uznać za zasadny. Wszystkie ww. leki są dostępne w ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”, w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej farmakologicznie, przy czym sunitynib i pazopanib dla pacjentów z rokowaniem korzystnym i pośrednim, a temsyrolimus dla pacjentów z rokowaniem niekorzystnym.

Opis wnioskowanego świadczenia

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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) lek Cabometyx jest zarejestrowany w następujących wskazaniach:

- Rak nerkowokomórkowy (RCC)

Produkt leczniczy CABOMETYX jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC):

- ✓ u nieleczonych wcześniej dorosłych pacjentów z grupy pośredniego lub niekorzystnego ryzyka,
- ✓ u dorosłych pacjentów, u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF).

- Rak wątrobowokomórkowy (HCC)

Produkt leczniczy CABOMETYX jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu raka wątrobowokomórkowego (HCC) u dorosłych uprzednio leczonych sorafenibem.

Wnioskowane wskazanie dotyczy populacji nieleczonych dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z grupy pośredniego lub niekorzystnego ryzyka według skali IMDC (*International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*) i jest zawężone w porównaniu do wskazania rejestracyjnego poprzez zdefiniowane, szczegółowe kryteria włączenia i wyłączenia do wnioskowanego programu lekowego. Oceniana technologia, zgodnie z wnioskiem ma być dostępna w ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” jako kolejna z opcji terapeutycznych w I linii leczenia.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności

zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

W ramach analizy klinicznej wnioskodawcy, ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kabozatynibu (KAB) w leczeniu dorosłych, wcześniej nieleczonych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, przeprowadzono na podstawie badań porównujących:

- bezpośrednio KAB z sunitynibem (SUN)
 - ✓ CABOSUN (Choueiri 2017) - prospektywne, randomizowane, II fazy, otwarte, wieloośrodkowe, równoległe, brak zaślepienia. Hipoteza badawcza: superiority. Obserwacja pacjentów co 6 miesięcy przez 5 lat po zakończeniu leczenia. Liczba pacjentów: KAB n=79, SUN n=78.
- pośrednio KAB z sunitynibem (SUN), temsirolimusem (TEM) i pazopanibem (PAZ) poprzez przeprowadzenie metaanalizy sieciowej z wykorzystaniem dodatkowych komparatorów, tj. sorafenibu (SOR), interferonu alfa (INF), interferonu alfa + bevacizumabu (BEV) oraz placebo (PLC)
 - ✓ COMPARZ (Motzer 2013), PAZ vs SUN - prospektywne, randomizowane, III fazy, otwarte, wieloośrodkowe, równoległe, brak zaślepienia. Hipoteza badawcza: non-inferiority study. Okres obserwacji: data odcięcia: maj 2012, planowane zakończenie: marzec 2020 r. Liczba pacjentów: PAZ n=557, SUN n=553;
 - ✓ Motzer 2007, Motzer 2009, SUN vs INF alfa - prospektywne, randomizowane, III fazy, wieloośrodkowe, równoległe, otwarte, zaślepienie. Hipoteza badawcza: superiority. Mediana czasu leczenia INF 8 (1-124) tygodni. Okres obserwacji: Data odcięcia 15 listopada 2005. Mediana czasu leczenia 6 m-cy w grupie SUN i 4 m-ce) w grupie INF. Liczba pacjentów: SUN n=375, INF alfa n=375;
 - ✓ Sternberg 2010 (VEG105192), PAZ vs PLC - prospektywne, randomizowane, III fazy, wieloośrodkowe, równoległe, kontrolowane placebo, podwójnie zaślepienie. Hipoteza badawcza: superiority. Mediana czasu leczenia INF 8 (1-124) tygodni. Okres obserwacji: Data odcięcia: 23 maja 2008r. Liczba pacjentów: PAZ n=290, PLC n=145;
 - ✓ Escudier 2009, SOR vs INF alfa - prospektywne, randomizowane, II fazy, otwarte, wieloośrodkowe, cross-over, równoległe, brak zaślepienia. Hipoteza badawcza: brak danych. Obserwacja pacjentów co 6 miesięcy przez 5 lat po zakończeniu leczenia. Liczba pacjentów: SOR n=97, INF alfa n=92;
 - ✓ AVOREN (Escudier 2007), BEV + INF alfa vs INF alfa - prospektywne, randomizowane, III fazy, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo. Hipoteza badawcza: superiority. Okres obserwacji: 28. czerwca 2005 r. do 30. września 2007. Liczba pacjentów: BEV + INF alfa n=327, INF alfa n=332;
 - ✓ TORAVA (Negier 2011), TEM + BEV vs SUN vs BEV + INF alfa - prospektywne, randomizowane, II fazy, otwarte, wieloośrodkowe, równoległe, brak zaślepienia. Hipoteza badawcza: temsirolimus i bevacizumab w skojarzeniu powinny skutkować co najmniej 50% PFS po 48 tygodniach. Okres obserwacji: 48 tygodni, mediana czasu obserwacji wynosiła 23,2 miesiąca. Liczba pacjentów: TEM + BEV n=88, SUN n=42, BEV + INF alfa n=41;

- ✓ SWITCH (Eichelberg 2015), SUN/SOR vs SOR/SUN - prospektywne, randomizowane, III fazy, wieloośrodkowe, otwarte, cross-over, brak zaślepienia. Hipoteza badawcza: non-inferiority. Okres obserwacji: Data odcięcia: 15 sierpnia 2013r. Mediana czasu trwania obserwacji wynosiła 13 miesięcy. Liczba pacjentów: SUN/SOR n=177, SOR/SUN n=176;
- ✓ TARGET (Negrier 2010), SOR vs PLC - prospektywne, randomizowane, III fazy, wieloośrodkowe, cross-over, kontrolowane placebo, podwójnie zaślepienie. Hipoteza badawcza: superiority. Okres obserwacji: Analiza PFS przeprowadzona została w lutym 2005 roku. Liczba pacjentów: SOR n=451, PLC n=452;
- ✓ PISCES (Escudier 2014), SUN/PAZ vs PAZ/SUN - prospektywne, randomizowane, III fazy, wieloośrodkowe, cross-over, podwójnie zaślepienie. Hipoteza badawcza: brak danych. Mediana czasu leczenia INF 8 (1-124) tygodni. Okres obserwacji: 20 tygodni. Liczba pacjentów: SUN/PAZ n=86, PAZ/SUN n=82;
- ✓ RINI 2008, BEV + INF alfa vs INF alfa - prospektywne, randomizowane, III fazy, wieloośrodkowe, równoległe, otwarte. Hipoteza badawcza: superiority. Mediana czasu leczenia INF 8 (1-124) tygodni. Okres obserwacji: Mediana 3 (1-36) z cykli terapii IFN i mediana 6(1-38) cykli terapii bevacizumabem + IFN. Liczba pacjentów: BEV + INF alfa n=369, INF alfa n=363;
- ✓ Global ARCC, TEM vs INF alfa - prospektywne, randomizowane, III fazy, otwarte, wieloośrodkowe, równoległe, brak zaślepienia. Hipoteza badawcza: brak danych. Mediana czasu leczenia INF 8 (1-124) tygodni. Mediana czasu leczenia TEM 17 (1-126) tygodni. Mediana czasu trwania leczenia INF + TEM wynosiła 15 (1-38) tygodni. Liczba pacjentów: TEM n=209, INF alfa n=207, TEM + INF alfa n=210.

Ocenę wiarygodności badań przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w obszarze zaślepienia badaczy odnotowano w badaniu Motzer 2007, w obszarze zaślepienia oceny efektów w badaniu RINI 2008. Wysokie ryzyko popełnienia błędu systematycznego wynikającego z niekompletnych danych odnotowano dla badań Escudier 2009, Motzer 2007, PISCES, Sternberg 2010, TORAVA (duża różnica w odsetkach pacjentów utraconych z obserwacji między grupami). Badanie Rini 2008 charakteryzuje się wysokim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego związanego z selektywnym raportowaniem (relacja między zadeklarowanymi w projekcie badania punktami końcowymi a faktycznie zaraportowanymi).

W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa posłużono się m.in. następującymi parametrami:

- HR (ang. *hazard ratio*) - iloraz hazardów;
- OR (ang. *odds ratio*) - iloraz szans;
- RD (ang. *risk difference*) - różnica ryzyka;
- NNT (ang. *number needed to treat*) - liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego.

Skuteczność kliniczna

Porównanie bezpośrednie

W badaniu CABOSUN skuteczność leczenia CAB vs. SUN poddano analizie w punktach końcowych: przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. *Progression Free Survival*), przeżycie całkowite (OS, ang. *Overall Survival*) oraz odpowiedź na leczenie oceniana wg kryteriów RECIST.

Zgodnie w wynikami badania istotnie statystycznie większą skuteczność terapii kabozatynibem w porównaniu do terapii sunitynibem odnotowano w zakresie:

- dłuższego czasu przeżycia wolnego od progresji w analizowanych grupach:
 - ✓ Cała populacja – PFS w grupie CAB wynosiło 8,6 mies. vs. 5,3 mies. w grupie SUN. Prawdopodobieństwo wystąpienia ww. punktu końcowego było o 48% wyższe w grupie CAB vs. SUN, HR=0,52 95% CI (0,31; 0,74);
 - ✓ Grupa średniego ryzyka – PFS w grupie CAB wynosiło 11,4 mies. vs. 6,1 mies. w grupie SUN. Prawdopodobieństwo wystąpienia ww. punktu końcowego było o 52% wyższe w grupie CAB vs. SUN, HR=0,48 95% CI (0,32; 0,82);
 - ✓ Grupa niekorzystnego ryzyka – PFS w grupie CAB wynosiło 6,8 mies. vs. 2,7 mies. w grupie SUN. Prawdopodobieństwo wystąpienia ww. punktu końcowego było o 69% wyższe w grupie CAB vs. SUN, HR=0,31 95% CI (0,11; 0,92).
- lepszej odpowiedzi na leczenie ocenianej wg kryteriów RECIST w populacji ogólnej badania w zakresie:
 - ✓ większego odsetka pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie (ORR, ang. *objective response rate*) – 26/79 (32,9%) pacjentów w grupie CAB vs. 9/78 (11,5%) w grupie SUN. Szansa wystąpienia ww. punktu końcowego była 3,76 razy większa w grupie CAB w porównaniu z SUN, OR=3,76 95% CI (1,63; 8,70);
 - ✓ większego odsetka pacjentów z odpowiedzią częściową (PR ang. *partial response*) – 25/79 (31,6%) pacjentów w grupie CAB vs. 9/78 (11,5%) w grupie SUN. Szansa wystąpienia ww. punktu końcowego była 3,76 razy większa w grupie CAB w porównaniu z SUN, OR=3,55 95% CI (1,53; 8,23);
 - ✓ mniejszego odsetka pacjentów z chorobą postępującą (PD ang. *progressive disease*) – 14/79 (17,7%) pacjentów w grupie CAB vs. 40/78 (51,3%) w grupie SUN. Szansa wystąpienia ww. punktu końcowego była o 80% mniejsza w grupie CAB w porównaniu z SUN, OR=0,20 95% CI (0,10; 0,42).

W przypadku punktów końcowych dot. odpowiedzi całkowitej (CR ang. *complete response*) oraz stabilizacji choroby (SD ang. *stable disease*) nie wykazano różnic istotnych statystycznie.

Zgodnie z wynikami badania nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy CAB i SUN w punkcie końcowym dotyczącym przeżycia całkowitego w analizowanych grupach.

[Redacted content]



Bezpieczeństwo

Dane dotyczące bezpieczeństwa zostały wyekstrahowane z najbardziej aktualnych publikacji. Ze względu na zbyt dużą heterogeniczność włączonych badań w zakresie analizy bezpieczeństwa wnioskodawca odstąpił od przedstawiania statystyk. Pacjenci z poszczególnych badań uwzględnionych w ramach niniejszej analizy stosowali badane substancje czynne przez różny okres czasu. Mediana czasu leczenia w przypadku kabozatynibu, sunitynibu, pazopanibu wynosiła odpowiednio 6,5 (IQR 2,8-16,5); 3,1 (IQR 2,0-8,2); 7,4 miesiąca oraz 17,0 (1-126) tygodnia dla temsirolimusu. Częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych (ze szczególnym uwzględnieniem zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia) dla ocenianej interwencji przedstawiono w tabelarycznego zestawienia. Nasilenie zdarzeń niepożądanych zostało ocenione przez badaczy wg CTCAE.

Do najczęściej raportowanych zdarzeń (wszystkie stopnie nasilenia) w badaniu CABOSUN w przypadku grupy pacjentów stosujących kabozatynib należały: biegunka (73%), zmęczenie (64%) oraz wzrost poziomu AST (60%). Natomiast w przypadku grupy pacjentów stosujących sunitynib obejmowały: zmęczenie (68%), trombocytopenię (61%) oraz biegunkę (54%).

W przypadku pazopanibu (badanie Sternberg 2010) do najczęściej raportowanych zdarzeń (wszystkie stopnie nasilenia) należały: wzrost poziomu AST i ALT (53%) oraz biegunka (52%), natomiast w przypadku temsirolimusu (badanie Global ARCC): astenia (51%) oraz wysypka (47%).

Dodatkowe informacje dot. bezpieczeństwa

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (m.in. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; *European Medicines Agency* –

EMA, *Food and Drug Administration* – FDA) nie odnaleziono informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Cabometyx działaniami występującymi bardzo często ($\geq 1/10$) są: niedokrwistość, limfopenia, neutropenia, małopłytkowość, niedoczynność tarczycy, odwodnienie, zmniejszenie łaknienia, hiperglikemia, hipoglikemia, hipofosfatemia, hipoalbuminemia, hipomagnezemia, hiponatremia, hipokaliemia, hiperkaliemia, hipokalcemia, hiperbilirubinemia, obwodowa neuropatia czuciowa, zaburzenie smaku, ból głowy, zawroty głowy, nadciśnienie tętnicze, dysfonia, duszność, kaszel, biegunka, nudności, wymioty, zapalenie jamy ustnej, zaparcie, ból brzucha, niestrawność, ból w jamie ustnej, suchość błon śluzowych jamy ustnej, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, trądzikopodobne zapalenie skóry, wysypka, wysypka grudkowoplamista, suchość skóry, łysienie, zmiana koloru włosów, ból kończyn, skurcze mięśni, bóle stawów, białkomocz, zmęczenie, zapalenie błon śluzowych, astenia, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie aktywności ALAT, AspAT i ALP w surowicy, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny, zwiększenie stężenia triglicerydów, zmniejszenie liczby białych krwinek, zwiększenie aktywności GGT, zwiększenie aktywności amylazy, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, zwiększenie aktywności lipazy.

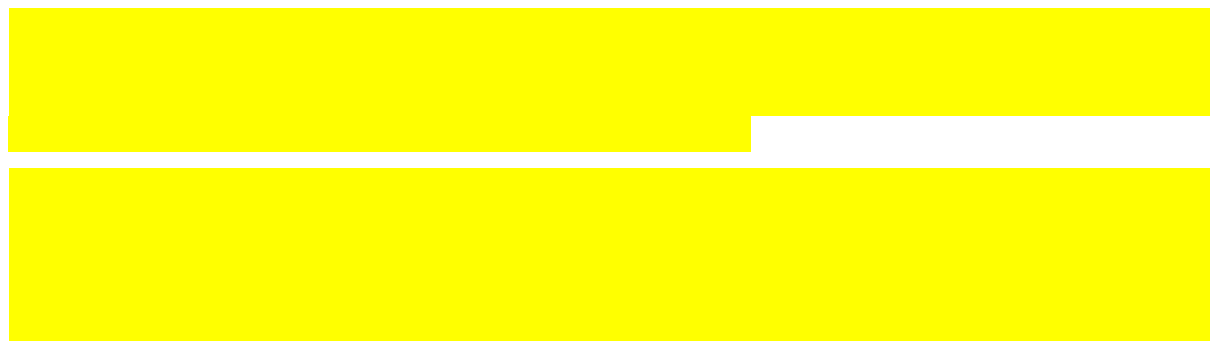
Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, m.in.:

- zidentyfikowano tylko jedno badanie bezpośrednio porównujące kabozatynib z sunitynibem. Nie odnaleziono badań porównujących kabozatynib z temsirolimusem i pazopanibem. W celu porównania kabozatynibu z technologiami opcjonalnymi przeprowadzono metaanalizę sieciową. Należy mieć na uwadze, że rezultaty uzyskane w wyniku porównania pośredniego (metaanaliza sieciowa), cechują się ograniczeniami wynikającymi z metodologii porównania;
- odstąpiono od przedstawiania statystyk dotyczących bezpieczeństwa ze względu na heterogeniczność badań, tym samym ocena profilu bezpieczeństwa została sprowadzona do przedstawienia danych w formie zestawienia, co utrudnia wnioskowanie o relatywnym bezpieczeństwie interwencji;
- nie odnaleziono badań dotyczących efektywności praktycznej kabozatynibu, co uniemożliwia odniesienie wyników z badań klinicznych do rzeczywistej praktyki klinicznej;
- najbardziej aktualne dane dotyczące wartości OS z badania CABOSUN nie zostały opublikowane, a zatem konieczne było odniesienie się do danych nieopublikowanych udostępnionych przez wnioskodawcę. Jednakże nie wszystkie niepublikowane dane dla badania CABOSUN zostały udostępnione Agencji, co uniemożliwia weryfikację części wyników dotyczących skuteczności.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Jako instrument dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS) zaproponowano rozwiązanie:



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, *life years gained*) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, *quality adjusted life years*) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności zł wynosi 139 953 zł (3 x 46 651 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Celem analizy wnioskodawcy było określenie ekonomicznej zasadności rozszerzenia wskazania refundacyjnego preparatu Cabometyx (kabozantynib) o populację nieleczonych dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z grupy pośredniego lub niekorzystnego ryzyka według skali IMDC (ang. *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*). Analizę ekonomiczną przeprowadzono porównując kabozantynib (CAB) z sunitynibem (SUN), pazopanibem (PAZ) i temsirolimusem (TEM), aktualnie finansowanymi u pacjentów w I linii leczenia raka nerki. Przyjęto, iż w razie nieskuteczności terapii I linii pacjenci przechodzą do kolejnej linii leczenia. Oszacowania przeprowadzono przy wykorzystaniu analizy kosztów-użyteczności (ang. *cost utility analysis* CUA) z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ). Perspektywę wspólną (płatnika publicznego i pacjenta) i perspektywę NFZ uznano za tożsame. Analizę przeprowadzono w dożywotnim (20-letnim) horyzoncie czasowym.

W analizie wnioskodawcy uwzględniono:

[Redacted text block]

Ograniczenia analizy

Wszystkie ograniczenia wiarygodności oraz niepewności oszacowań, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii, znajdują zastosowanie również w odniesieniu do oceny ekonomicznej wnioskowanej technologii medycznej. Ponadto, na niepewność oszacowań analizy ekonomicznej ma wpływ fakt,

[Redacted text block]

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

[Redacted text block]

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Ocenę wpływu na system ochrony zdrowia w przypadku decyzji o refundacji produktu leczniczego Cabometyx (kabozantynib) w związku z rozszerzeniem wskazania refundacyjnego leku o populację dorosłych, uprzednio nieleczonych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z grupy pośredniego i niekorzystnego ryzyka wg skali IMDC (ang. *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*), w ramach programu lekowego B.10 „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”, przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). Ze względu na brak dopłaty pacjenta do technologii dostępnych w ramach programów lekowych, odstąpiono od przedstawiania wyników z perspektywy wspólnej (NFZ + świadczeniobiorca), gdyż są one tożsame z wynikami analizy z perspektywy NFZ. Oszacowania przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym. Uwzględniono koszty analogicznie jak w analizie ekonomicznej, z wyjątkiem kosztów związanych z leczeniem raka nerki kolejnymi liniami po niepowodzeniu I-liniowej terapii, które w analizie wpływu na budżet nie zostały uwzględnione. Liczebność populacji docelowej pacjentów, którzy będą stosować ocenianą technologię oszacowano na [redacted] w I oraz [redacted] osób w II roku refundacji.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, objęcie refundacją leku Cabometyx w ramach wnioskowanego wskazania [redacted]

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przedstawił [redacted]

Ograniczenia analizy

Niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy wpływu na budżet jest uzależniona m.in. od następujących aspektów:

- nie przedstawiono oszacowania [redacted]. W opinii Agencji brak uwzględnienia [redacted]

wszystkich istotnych kategorii kosztów ogranicza wnioskowanie nt. wpływu finansowania ocenianej technologii na budżet płatnika publicznego;

- weryfikacja poprawności struktury modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu wykazała niezgodności dotyczące [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] . Niezgodność między analizą, a modelem dotyczy również [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] . Obie wykazane niespójności nie mają istotnego wpływu na wyniki;

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[REDAKTOWANE]

Uwagi do zapisów programu lekowego

[REDAKTOWANE]

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 6 wytycznych klinicznych dotyczących wnioskowanego wskazania, w tym 1 polskie:

- National Comprehensive Cancer Network NCCN 2020 (USA);
- European Association of Urology EAU 2019 (Europa);
- European Society for Medical Oncology ESMO 2019 (Europa);
- Alberta Health Services AHS 2017 (Kanada);
- Sociedad Española de Oncología Médica SEOM 2017 (Hiszpania);
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej PTOK 2013 (Polska).

Najnowsze wytyczne kliniczne (ESMO 2019, NCCN 2020 oraz EAU 2019) rekomendują stosowanie kabozantynibu we wskazaniu korespondującym z wnioskowanym – w I linii leczenia raka nerki w populacji z umiarkowanym i niekorzystnym rokowaniem.

Odnaleziono także 3 rekomendacje refundacyjne dotyczących stosowania kabozantynibu w leczeniu raka nerki (w tym 1 pozytywną oraz 2 negatywne):

- National Institute for Health and Care Excellence NICE 2018 (Wielka Brytania);
- Haute Autorité de Santé HAS 2018 (Francja);
- Scottish Medicines Consortium SMC 2019 (Szkocja);

W pozytywnej rekomendacji NICE 2018 produkt leczniczy Cabometyx zaleca się w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego wcześniej nieleczonego, o korzystnym lub pośrednim rokowaniu.

Natomiast SMC 2019 nie zarekomendowało stosowania kabozantynibu u pacjentów, z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowy (RCC) o korzystnym lub pośrednim rokowaniu. W uzasadnieniu wskazano, że nie przedstawiono wystarczająco solidnej analizy ekonomicznej, aby uzyskać pozytywną rekomendację SMC oraz, że istnieje niepewność związana z przedstawionym modelem ekonomicznym oraz nie ma pewności czy odzwierciedlono ścieżkę leczenia pacjentów w omawianym wskazaniu stosowaną w NHS Scotland. Z kolei HAS 2018 nie zarekomendowało stosowania kabozantynibu u dorosłych pacjentów wcześniej nieleczonych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym o pośrednim lub niekorzystnym rokowaniu. Negatywną decyzję argumentowano dużą niepewnością dotyczącą wykazanej skuteczności w stosunku do wielu ograniczeń metodologicznych zidentyfikowanych w głównym badaniu.

Odnaleziono także informację, że All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) w 2018 r. odstąpiło od wydania rekomendacji, gdyż wniosek spełniał kryteria odrzucenia w związku z równoczesną oceną NICE.



Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 02.08.2019 r. Ministra Zdrowia (znaki pism: PLR.4600.4510.2018.16.PB, PLR.4600.4508.2018.13.PB, PLR.4600.4507.2018.13.PB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych Cabometyx, cabozantinibum, tabletki powlekane, 40 mg, 30 tabl., EAN: 3582186003954; Cabometyx, cabozantinibum, tabletki powlekane, 20 mg, 30 tabl., EAN: 3582186003947; Cabometyx, cabozantinibum, tabletki powlekane, 60 mg, 30 tabl., EAN: 3582186003961, w ramach programu lekowego: „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.), po

uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 94/2019 z dnia 21 października 2019 roku w sprawie oceny leku Cabometyx (cabozantinibum) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 94/2019 z dnia 21 października 2019 roku w sprawie oceny leku Cabometyx (cabozantinibum) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”.
2. Wniosek o objęcie refundacją leku Cabometyx (kabozantynib) w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4331.44.2019; data ukończenia: 09.10.2019 r.