

Opinia nr 85/2020

z dnia 24 lipca 2020 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Cabometyx (kabozantynib) we wskazaniu: rak nerki (ICD-10: C64) – II linia leczenia, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 poz. 357) **opiniuje negatywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Cabometyx (kabozantynib) we wskazaniu: rak nerki (ICD-10: C64) – II linia leczenia, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku:

- Cabometyx (kabozantynib), tabletki powlekane á 40 mg, opakowanie 30 tab.,
- Cabometyx (kabozantynib), tabletki powlekane á 20 mg, opakowanie 30 tab.,

we wskazaniu: rak nerki (ICD-10: C64) – II linia leczenia, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono dowodów naukowych dla dotyczących wnioskowanej populacji tj. pacjentów z rakiem nerki o utkaniu mieszanym: papilarnym/brodawkowatym i jasnokomórkowym lub z jasnokomórkowym-brodawkowatym (cewkowo-brodawkowatym) rakiem nerkowokomórkowym.

Odnaleziono jedynie dwa badania retrospektywne obejmujące populację szerszą niż wnioskowana, tj. pacjentów z rakiem nerki o utkaniu innym niż jasnokomórkowe (Prisciandaro 2019, Campbell 2018), w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo kabozantynibu (KAB) u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym niejasnokomórkowym rakiem nerkowokomórkowym. Należy podkreślić, że w badaniach włączonych do analizy KAB był najczęściej podawany w III i kolejnej linii leczenia. W żadnym z badań nie podawano wyników dla subpopulacji wyszczególnianych względem linii leczenia (w tym II linii), czy rodzaju leczenia

(uprzednio leczenia sunitynibem). Powyższe kwestie stanowią główne ograniczenia wnioskowania w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej terapii.

Zgodnie z wynikami odnoszącymi się do skuteczności KAB w badaniu Prisciandaro 2019 nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego (ang. overall survival), a roczne OS raportowano u około 60% pacjentów. Natomiast w badaniu Campbell 2018, OS wyniosło 25,4 mies. (95% CI: 15,3; 35,4). Mediana przeżycia wolnego od progresji (ang. progression free survival, PFS) wyniosła odpowiednio 7,83 mies. (zakres: 0,4; 13,4) w badaniu Prisciandaro 2019 oraz 8,6 mies. (95%CI: 6,1; 14,7) w badaniu Campbell 2018.

Zgodnie z oceną profilu bezpieczeństwa w badaniu Prisciandaro 2019 w ramach zdarzeń niepożądanych ogółem najczęściej raportowano: zmęczenie (41%), biegunkę (35%), podwyższony poziom aminotransferazy (35%) oraz zapalenie błony śluzowej (35%). Natomiast w badaniu Campbell 2018: zmęczenie (63%), biegunkę (57%), zespół ręka-stopa (37%) i nadciśnienie (30%).

Produkt leczniczy Cabometyx jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.10. „Leczenie raka nerki (ICD-10: C64)”, w którym stosowany jest w ramach II linii leczenia, wyłącznie u chorych z przeważającym (>50%) komponentem jasnokomórkowym w utkaniu nowotworu. Natomiast w ocenianym wskazaniu komponenta jasnokomórkowa guza wynosi 30%, co powoduje brak możliwości kwalifikacji do leczenia w ramach obowiązującego programu lekowego.

Wniosek rozszerza populację chorych leczonych w ramach programu lekowego B.10. „Leczenie raka nerki (ICD-10: C64)” o niewielką populację chorych, dla których dowody na skuteczność wnioskowanej terapii są wątpliwe.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Cabometyx (kabozantynib), tabletki powlekane á 40 mg, opakowanie 30 tab.,
- Cabometyx (kabozantynib), tabletki powlekane á 20 mg, opakowanie 30 tab.,

we wskazaniu: rak nerki (ICD-10: C64) – II linia leczenia, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL), na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373, z późn. zm.).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

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.

Do najczęściej występujących podtypów histologicznych raka nerkowokomórkowego należą:

- jasnokomórkowy (ang. clear cell) – stanowiący ~75% przypadków w grupie nabłonkowych nowotworów nerki;
- brodawkowaty/papilarny (ang. *papillary*) – stanowiący ~16% przypadków (wyróżnia się dwa typy raka brodawkowatego: w typie 1 brodawki są cienkie, pokryte komórkami o jasnej

cytoplazmie i małym jądrze (stopień I i II wg Fuhrmana); w typie 2 utkanie raka jest bardziej heterogenne; brodawki są grubsze, komórki mają obfitą, ziarnistą, kwasochłonną cytoplazmę i większe, pleomorficzne jądro (stopień II–III wg Fuhrmana). Guzy w typie 2 z reguły mają większe rozmiary i wyższy stopień zaawansowania).

Jednym z podtypów histologicznych jest również jasnokomórkowy-brodawkowaty (cewkowo-brodawkowaty) rak nerkowokomórkowy (CCPRCC, ang. *clear cell papillary renal cell carcinoma*) stanowiący około 1% wszystkich przypadków raka nerkowokomórkowego.

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.

Rak nerkowokomórkowy stanowi ok. 3% nowotworów złośliwych u ludzi dorosłych i jest najczęstszym typem litego nowotworu (ok. 90% wszystkich nowotworów złośliwych nerki). Dwa razy częściej występuje u mężczyzn niż u kobiet, zaś średni wiek pacjentów w chwili rozpoznania wynosi około 60 lat. Według Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2017 r. nowotwory złośliwe nerki stanowiły w Polsce 3,8% wszystkich nowotworów złośliwych wśród mężczyzn i 2,5% wśród kobiet. Standaryzowany współczynnik zapadalności (na 100 000 osób na rok) na nowotwory złośliwe nerki (głównie zachorowania na RCC, bez uwzględniania raka miedniczki nerkowej) w Polsce, w 2017 r. wyniósł 10,33 dla mężczyzn i 5,41 dla kobiet. Natomiast standaryzowany współczynnik zgonów na nowotwory złośliwe nerki (głównie zachorowania na RCC, bez uwzględniania raka miedniczki nerkowej) w Polsce, w 2017 r. wyniósł 4,51 dla mężczyzn i 1,83 dla kobiet.

Zgodnie z badaniem 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%. Nieliczne publikacje wskazują, że jasnokomórkowy-brodawkowaty rak nerkowokomórkowy należy do guzów o korzystnym rokowaniu (Ross 2011, Zhao 2019).

Alternatywne technologie medyczne

Najnowsze europejskie wytyczne kliniczne w II linii raka nerkowokomórkowego innego niż jasnokomórkowy wskazują oprócz będącego przedmiotem oceny kabozantynibu, ewerolimusu, temsyrolimusu, sunitynibu, sorafenibu, pazopanibu oraz niwolumabu.

W opinii eksperta klinicznego we wskazaniu: rak nerkowokomórkowy niejasnokomórkowy (ICD-10: C64) w stadium rozsiewu jedynym lekiem – refundowanym w Polsce w ramach programu lekowego – stosowanym u chorych na raka nerki o innym typie histologicznym niż rak jasnokomórkowy jest temsyrolimus. Jednak, z uwagi na kryteria włączenia, wnioskowana populacja nie kwalifikuje się do leczenia temsyrolimusem w ramach programu lekowego ze względu na grupę korzystnego rokowania.

Zgodnie z ocenianym wnioskiem dotychczasowa historia leczenia obejmuje: nefrektomię, sunitynib oraz radioterapię. W analizowanym przypadku wniosek dotyczy populacji, która nie kwalifikuje się do leczenia kabozantynibem oraz pozostałymi lekami finansowanymi w ramach istniejącego programu ze względu zdefiniowane kryteria kwalifikacji tj. brak przeważającego (>50%) komponentu jasnokomórkowego w utkaniu nowotworu (według wniosku typ utkania nowotworu: 70% papilarny, 30% jasnokomórkowy). Mając na uwadze odnalezione wytyczne i opinię eksperta klinicznego należy wskazać, że wnioskowana populacja nie kwalifikuje się do leczenia temsyrolimusem w ramach programu lekowego ze względu na grupę korzystnego rokowania, co zostało określone w kryteriach kwalifikacji do istniejącego programu lekowego B.10. „Leczenie raka nerki (ICD-10: C 64)”.

Aktualnie, w Polsce, ramach programu lekowego B.10. „Leczenie raka nerki (ICD-10: C64)” refundowane są następujące substancje czynne: sunitynib, sorafenib, pazopanib, aksytynib, ewerolimus, niwolumab i temsyrolimus oraz będący przedmiotem oceny kabozantynib.

Podsumowując, mając na uwadze powyższe i fakt, iż wniosek dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (założenie, iż u pacjentów z populacji docelowej wykorzystano wszystkie możliwe do zastosowania refundowane technologie medyczne) można stwierdzić, że brak jest technologii alternatywnej dla wnioskowanej, rozumianej jako aktywne leczenie.

Tym samym technologią alternatywą dla ocenianej technologii lekowej będzie najprawdopodobniej najlepsze leczenie wspomagające (BSC), które z zasady jest technologią refundowaną w Polsce.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Kabozantynib hamuje liczne receptory kinaz tyrozynowych (RTK) związane ze wzrostem nowotworu i angiogenezą, patologiczną przebudową kości, opornością na leki i tworzeniem przerzutów nowotworu. Kabozantynib został zidentyfikowany jako inhibitor receptorów MET (białka receptorowego czynnika wzrostu hepatocytów) oraz VEGF (czynnika wzrostu śródbłonka 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) Cabometyx wskazania rejestracyjne leku to:

- Zaawansowany rak nerkowokomórkowy (RCC) u dorosłych pacjentów:
 - wcześniej nieleczonych, z grupy pośredniego lub niekorzystnego ryzyka;
 - u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF).
- Rak wątrobowokomórkowy u dorosłych uprzednio leczonych sorafenibem.

Wskazanie zarejestrowanie obejmuje wskazanie wnioskowane. Należy jednak mieć na uwadze, że wskazanie dotyczące terapii raka nerkowokomórkowego według ChPL Cabometyx zarejestrowano na podstawie badania, w którym populację stanowili pacjenci z zaawansowanym RCC z komponentą jasnokomórkową. Natomiast wnioskowane wskazanie dotyczy raka nerkowokomórkowego o utkaniu mieszanym: 70% papilarny, 30% jasnokomórkowy.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań, w których populację stanowili pacjenci z rakiem o utkaniu mieszanym: papilarnym/brodawkowatym i jasnokomórkowym. W związku z powyższym w raporcie uwzględniono badania obejmujące populację szerszą, tj. pacjentów z rakiem nerki o utkaniu innym niż jasnokomórkowe:

- Prisciandaro 2019 – wieloośrodkowe (24 centra onkologiczne we Włoszech) badanie retrospektywne (*real-world data*) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo kabozantynibu (KAB) u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym niejasnokomórkowym rakiem nerkowokomórkowym (100% pacjentów uprzednio otrzymała co najmniej 1 terapię przeciwnowotworową). Mediana czasu leczenia wynosiła 7,7 miesiąca. Do badania włączono N=17 pacjentów. KAB stanowił terapię II linii u 6% pacjentów (n=1), III linii – u 24% (n=4), kolejnych linii – u 70% pacjentów (n=12). Rodzaj utkania nowotworu: brodawkowaty typ I: 18% (n=3), brodawkowaty typ II: 53% (n=9), chromofobowy: 18% (n=3), z kanalików zbiorczych Belliniego: 11% (n=2);

- Campbell 2018 – jednośrodkowe badanie retrospektywne (dane gromadzone z rejestru pacjentów kliniki w Teksasie) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo KAB u pacjentów z przerzutowym niejasnokomórkowym rakiem nerkowokomórkowym (90% pacjentów uprzednio otrzymało co najmniej jedną terapię przeciwnowotworową). Mediana całkowitego czasu terapii wynosiła 15 mies. (95% CI: 8,6; 19,1). Mediana czasu obserwacji dla przeżycia całkowitego wynosiła 20,6 mies. (95% CI: 11,4; 28,8). Do badania włączono N=30 pacjentów, wyniki skuteczności były dostępne dla 28 pacjentów. KAB był podawany jako leczenie I linii u 10% pacjentów (n=3), II linii – 23,3% (n=7), w kolejnych liniach – u 66,7% pacjentów (n=20). W ramach poprzednich terapii sunitynib przyjmowało 73,3% pacjentów; ponadto pacjenci otrzymywali również: pazopanib (16,7%), aksytynib (23,3%), erlotynib (3,3%), erlotynib+bewacyzumab (6,7%), ewerolimus (43,3%), temsyrolimus (3,3%), sawolitynib (6,7%), kryzotynib+pazopanib (3,3%), inhibitory punktów kontrolnych (10%), chemioterapię (10%). Rodzaj utkania nowotworu: brodawkowaty: 57% (n=17), chromofobowy: 20% (n=6), niesklasyfikowany: 10% (n=3), translokacyjne: 6,7% (n=2), mięsakowate: 3,3% (n=1), wrzecionowatokomórkowy/śluzowokomórkowy: 3,3% (n=1).

Skuteczność kliniczna

Prisciandaro 2019

Zgodnie z wynikami badania w zakresie ocenianych punktów końcowych raportowano:

- OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*), mediana (mies.) – nie osiągnięto;
- roczne OS – ~60%;
- PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*), mediana (mies.) – 7,83 (zakres: 0,4; 13,4);
- ORR – wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*) – 35%;
- PR – odpowiedź częściowa (ang. *partial response*) – n=6 (35%) pacjentów;
- SD – stabilizacja choroby (ang. *stable disease*) – n=6 (35%) pacjentów;
- PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*) – n=5 (30%) pacjentów.

W badaniu Prisciandaro 2019 żaden z pacjentów nie osiągnął odpowiedzi całkowitej.

W badaniu Prisciandaro 2019 mediana czasu trwania odpowiedzi u pacjentów, którzy osiągnęli PR lub SD trwała 5,67 miesiąca.

Campbell 2018

Zgodnie z wynikami badania w zakresie ocenianych punktów końcowych raportowano:

- OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*), mediana (mies.) – 25,4 (95% CI: 15,3; 35,4);
- roczne OS – nie raportowano;
- PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*), mediana (mies.) – 8,6 (95% CI: 6,1; 14,7);
- ORR – wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*) – nie raportowano;
- PR – odpowiedź częściowa (ang. *partial response*) – n=4 (14,3%) pacjentów;
- SD – stabilizacja choroby (ang. *stable disease*) – n=18 (64,2%) pacjentów;
- PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*) – n=6 (21,4%) pacjentów.

W badaniu Campbell 2018 nie uwzględniono punktu końcowego dotyczącego odpowiedzi całkowitej.

W badaniu Campbell 2018 5 pacjentów, u których raportowano PD kontynuowało terapię jeszcze przez ponad 6 miesięcy (zakres, 7-26).

Bezpieczeństwo

Prisciandaro 2019

Zgodnie z wynikami badania zdarzenia niepożądane (ZN), jakiegokolwiek stopnia, występujące najczęściej (u co najmniej 30% pacjentów) to:

- jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane (ZN) – ogółem 16 (94%) pacjentów, stopnia 3 lub 4 u 7 (41%) pacjentów;
- redukcja dawki z powodu ZN – 8 (47%) pacjentów;
- zmęczenie – 7 (41%) pacjentów;
- biegunka – 6 (35%) pacjentów;
- podwyższony poziom aminotransferazy – 6 (35%) pacjentów;
- zapalenie błony śluzowej – 6 (35%) pacjentów.

W badaniu Prisciandaro 2019 raportowano 5 zgonów (30%), które były związane z postępowaniem choroby.

Campbell 2018

Zgodnie z wynikami badania zdarzenia niepożądane (jakiegokolwiek stopnia) występujące najczęściej (u co najmniej 30% pacjentów) to:

- redukcja dawki z powodu ZN – 17 (57%) pacjentów;
- zmęczenie – 19 (63%) pacjentów;
- biegunka – 17 (57%) pacjentów;
- zespół ręka-stopa (HFS, ang. *hand foot syndrome*) – 11 (37%) pacjentów;
- nadciśnienie – 9 (30%) pacjentów.

W badaniu Campbell 2018 nie raportowano zgonów.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Według ChPL Cabometyx najczęstsze działania niepożądane dowolnego stopnia (występujące u co najmniej 25% pacjentów) związane ze stosowaniem leku Cabometyx w populacji z RCC to: biegunka, nadciśnienie tętnicze, zmęczenie, podwyższona aktywność AspAT i AlAT, nudności, zmniejszenie apetytu, erytrodyzesteza dłoniowo-podeszwowa, zaburzenia smaku, zmniejszenie liczby płytek krwi, zapalenie jamy ustnej, niedokrwistość, wymioty, zmniejszenie masy ciała, niestrawność oraz zaparcia.

Najczęstsze ciężkie działania niepożądane (występujące u $\geq 1\%$ pacjentów) związane ze stosowaniem leku Cabometyx w populacji z RCC to: biegunka, nadciśnienie tętnicze, odwodnienie, hiponatremia, nudności, zmniejszone łaknienie, zatorowość, zmęczenie, hipomagnezemia, erytrodyzesteza dłoniowo-podeszwowa.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie rejestracyjne dla leku Cabometyx obejmuje leczenie nerkowokomórkowego raka nerki u pacjentów, u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF). Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji ww. wskazania jako pozytywna.

Ograniczenia analizy

Do najważniejszych ograniczeń wpływających na wiarygodność wnioskowania należą następujące kwestie:

- W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono dowodów naukowych dla dotyczących wnioskowanej populacji tj. pacjentów z rakiem nerki o utkaniu mieszanym: papilarnym/brodawkowatym i jasnokomórkowym lub z jasnokomórkowym-brodawkowatym (cewkowo-brodawkowatym) rakiem nerkowokomórkowym. Odnaleziono jedynie dwa badania obejmujące populację szerszą, tj. pacjentów z rakiem nerki o utkaniu innym niż jasnokomórkowe;
- Ogólna liczba dowodów naukowych oceniających skuteczność i/lub bezpieczeństwo omawianej technologii lekowej oraz liczebność badanych prób jest niska, co wynika z rodzaju doniesień naukowych dostępnych dla omawianego rozpoznania, jakim jest mieszany typ raka nerkowokomórkowego;
- W badaniu Prisciandaro 2019 nie podano informacji, jakie terapie przed KAB otrzymywali pacjenci;
- W obu włączonych badaniach KAB był najczęściej podawany w III i kolejnej linii leczenia;
- W żadnym z badań nie podawano wyników dla subpopulacji wyszczególnianych względem linii leczenia (w tym dla II linii). W badaniu Campbell 2018 nie podawano również wyników dla subpopulacji leczonej uprzednio sunitynibem;
- W żadnym z badań nie oceniano jakości życia pacjentów;
- Brak jest dowodów naukowych porównujących KAB z innym leczeniem w analizowanym wskazaniu;
- Badania pod kątem jakości zostały ocenione wg skali NICE12 (zgodnie z wytycznymi HTA AOTMiT 2016). Badanie Prisciandaro 2019 uzyskało 6/8 pkt (brak stwierdzenia, że pacjenci byli włączani kolejno oraz brak przedstawienia wyników w podziale na podgrupy pacjentów). Badanie Campbell 2018 uzyskało 5/8 pkt (badanie nie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku, nie sprecyzowano kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów, brak stwierdzenia, że pacjenci byli włączani kolejno);
- Dostępne dowody naukowe (analizy retrospektywne) nie są klasyfikowane na najwyższych poziomach klasyfikacji doniesień naukowych wg wytycznych AOTMiT. Zatem wyniki i wnioski płynące z doniesień naukowych tego typu należy traktować z ostrożnością.
- Brak jest długoterminowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii.

Efektywność technologii alternatywnych

Mając na uwadze odnalezione wytyczne kliniczne w ocenianym wskazaniu brak jest możliwości zidentyfikowania aktywnej technologii alternatywnej. W związku z powyższym nie przeprowadzono analizy efektywności technologii alternatywnych.

Ocena konkurencyjności cenowej

Z uwagi na brak alternatywnych opcji terapeutycznych w ramach oceny konkurencyjności cenowej przedstawiono jedynie koszty stosowania wnioskowanego leku.

Oszacowanie kosztów stosowania ocenianej technologii przeprowadzono na podstawie następujących założeń:

- sposób dawkowania: 60 mg / doba;

- zużycie: 90 tabletek (3 opakowania) po 40 mg + 90 tabletek (3 opakowania) 20 mg;
- ceny jednostkowe przyjęto zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia oraz na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia.

Podsumowując, zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia koszt 3 miesięcznej terapii wynosi ok. ■■■■■ brutto. Koszt ten jest ■■■■■ w porównaniu z wyliczonym na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia (191 600,64 PLN brutto).

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej ceny leków (w tym zastosowanego instrumentu podziału ryzyka).

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

Zgodnie z odnalezionymi danymi epidemiologicznymi odsetek pacjentów z RCC o utkaniu innym niż jasnokomórkowe może wynosić od ~1% pacjentów dla CCPRCC do ~16% dla raka brodawkowatego. Jednak powyższe informacje są niewystarczające by dokonać oszacowań populacji docelowej dla ocenianego wniosku z uwagi na brak danych o odsetku pacjentów leczonych w II linii. Tym samym, ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL.

W związku z powyższym odstąpiono od oszacowań wydatków płatnika publicznego w zakresie finansowania wnioskowanej technologii.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 5 wytycznych kliniczne odnoszących się do ocenianego wskazania, w tym 2 polskie:

- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2020 europejskie;
- European Association of Urology (EAU) 2020 europejskie;
- European Organisation for Research and Treatment of Cancer - Genito-Urinary group (EORTC-GU) 2009 europejskie;
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2013 polskie;
- Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTU) 2019 polskie.

Odnalone polskie wytyczne przede wszystkim odnoszą się ogólnie do leczenia raka nowotworów nerki (bez wskazania na typ utkania nowotworu). W wytycznych PTU 2019 przedstawiono możliwe do zastosowania terapie (w tym kabozantynib) w leczeniu pacjentów z zaawansowanym / przerzutowym rakiem nerki ogółem. Jednak nie wskazano, czy zalecenia dotyczą typu jasno- czy niejasnokomórkowego raka nerki. Natomiast, w wytycznych PTOK 2013 w odniesieniu do pacjentów z rakiem niejasnokomórkowym z niekorzystnym rokowaniem opisano jedynie I linię leczenia, w której zalecono temsyrolimus.

Wytyczne europejskie (EAU 2020, ESMO 2020) w zakresie leczenia II linii raka nerkowokomórkowego innego niż jasnokomórkowy wskazywały: ewerolimus, temsyrolimus, sunitynib, sorafenib, pazopanib, niwolumab oraz będący przedmiotem oceny kabozantynib. W wytycznych EORTC-GU 2009, podobnie jak w wytycznych polskich, nie odniesiono się do leczenia II linii RCC (w tym niejasnokomórkowego).

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 26.06.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.1677.2020.1.AK) odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych: Cabometyx (kabozantynib), tabletki powlekane á 40 mg, opakowanie 30 tab., Cabometyx (kabozantynib), tabletki powlekane á 20 mg, opakowanie 30 tab., we wskazaniu: rak nerki (ICD-10: C64) – II linia leczenia, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 178/2020 z dnia 20 lipca 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Cabometyx (kabozantynib) we wskazaniu: rak nerki (IDC-10: C64) – II linia leczenia oraz raportu nr OT.422.75.2020 „Cabometyx (kabozantynib) we wskazaniu: rak nerki (IDC-10: C64) – II linia leczenia”, data ukończenia: 15 lipca 2020 r..