



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

BP.401.47.2019.LAn

**Protokół nr 45/2019**  
**z posiedzenia Rady Przejrzystości**  
**w dniu 12 listopada 2019 roku**  
**w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (Agencji)**

Michał Myśliwiec otworzył posiedzenie o godzinie 10:33.

Członkowie Rady Przejrzystości (Rada) obecni przy rozpoczęciu posiedzenia (wymagane kworum 7 osób):

1. Anna Cieślik
2. Tomasz Młynarski
3. Michał Myśliwiec – prowadził posiedzenie od pkt 1. do połowy pkt 4.
4. Piotr Szymański
5. Janusz Szyndler
6. Dariusz Tereszowski-Kamiński
7. Artur Zaczyński

Członkowie Rady nieobecni na posiedzeniu:

1. Adam Maciejczyk

Proponowany porządek obrad:

1. Ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
2. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Cabometyx (kabozantynib) we wskazaniu: rak nerki (ICD-10: C64) w III i kolejnej linii leczenia.
3. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leków:
  - 1) Cabometyx (kabozantynib), tabletki à 20 mg, we wskazaniu: rak nerki (ICD-10: C64) - III linia leczenia,
  - 2) Cabometyx (kabozantynib), tabletki à 40 mg, we wskazaniu: rak nerki (ICD-10: C64) - III linia leczenia,
  - 3) Cabometyx (kabozantynib), tabletki à 60 mg, we wskazaniu: rak nerki (ICD-10: C64) - III linia leczenia.
4. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Darzalex (daratumumab) we wskazaniu:



nowotwór układu krwiotwórczego z blastycznych plazmocytoidalnych komórek dendrytycznych z zajęciem szpiku, skóry i węzłów chłonnych (ICD-10: C92).

5. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Halaven (eribulinum) we wskazaniu: tłuszczakomięsak (ICD-10: C48).
6. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku AmBisome (amphotericinum B) we wskazaniu: grzybica układowa (ICD-10: B37).
7. Losowanie składu Zespołu na kolejne posiedzenia Rady.
8. Zakończenie posiedzenia.

**Ad 1.** Rada jednogłośnie (7 głosów „za”) zatwierdziła proponowany porządek obrad.

Żaden z członków Rady nie zgłosił konfliktu interesów.

**Ad 2. i Ad 3.** Analityk Agencji zaprezentował informacje z raportu dot. leku Cabometyx (RDTL) we wskazaniu dot. raka nerki w III i kolejnej linii leczenia oraz 3 prezentacji leku Cabometyx (RDTL) we wskazaniu dot. raka nerki w III linii leczenia. Propozycje opinii przedstawił Dariusz Tereszowski-Kamiński.

Michał Myśliwiec, Dariusz Tereszowski-Kamiński, Janusz Szyndler, Piotr Szymański i Tomasz Młynarski zmodyfikowali zaproponowaną treść opinii.

Na posiedzenie przybył Jakub Pawlikowski, który nie zadeklarował konfliktu interesów.

**Ad 2. cd.** Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (8 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię.

**Ad 3. cd.** W wyniku dyskusji, w której udział brali: Michał Myśliwiec, Piotr Szymański, Dariusz Tereszowski-Kamiński, Janusz Szyndler i Anna Cieślik, Rada zmodyfikowała treść zaproponowanych opinii.

Rada podjęła decyzję o konieczności wprowadzenia zmian w treści opinii z pkt 2. porządku obrad.

**Ad 2. cd.** Z uwagi na zmiany w treści opinii, Prowadzący zarządził reasumpcję głosowania, w wyniku którego Rada jednogłośnie (8 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 1 do protokołu).

**Ad 3. cd.** Prowadzący zarządził głosowania, w wyniku których:

- 1) Rada jednogłośnie (8 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 2 do protokołu).
- 2) Rada jednogłośnie (8 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 3 do protokołu).
- 3) Rada jednogłośnie (8 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 4 do protokołu).

**Ad 4.** Analityk Agencji podsumował informacje o leku Darzalex (RDTL) we wskazaniu dot. nowotworów układu krwiotwórczego.

Na posiedzenie przybył Rafał Nizankowski, który nie zadeklarował konfliktu interesów.

Rafał Niżankowski przejął prowadzenie posiedzenia i udzielił głosu Januszowi Szyndlerowi, który przedstawił propozycję opinii.

W dyskusji Rady, w wyniku której zmodyfikowano treść opinii, udział brali Michał Myśliwiec i Janusz Szyndler, po czym Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 osób obecnych) uchwaliła negatywną opinię (załącznik nr 5 do protokołu).

**Ad 5.** Analityk Agencji przedstawił prezentację dot. leku Halaven (RDTL) we wskazaniu: tłuszczakomięsak, a propozycję opinii przedstawił Jakub Pawlikowski.

W dyskusji głos zabrali: Michał Myśliwiec, Rafał Niżankowski, Jakub Pawlikowski, Janusz Szyndler, Anna Cieślik i Artur Zaczyński.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 6 do protokołu).

**Ad 6.** Analityk Agencji podsumował dane z raportu dot. leku AmBisome (RDTL) we wskazaniu: grzybica układowa. Głos zabrał Rafał Niżankowski, a propozycję opinii przedstawiła Anna Cieślik.

Wobec braku głosów odmiennych od przedstawionej propozycji opinii, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 7 do protokołu).

**Ad 7.** Nie przeprowadzono losowań składów Zespołów.

**Ad 8.** Posiedzenie zakończyło się o godzinie 12:00.

Michał Myśliwiec  
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości  
(w zakresie pkt 1.-4. porządku obrad)

Rafał Niżankowski  
Przewodniczący Rady Przejrzystości  
(w zakresie pkt 4.-8. porządku obrad)

.....  
(data i podpis)

.....  
(data i podpis)



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

---

**Opinia Rady Przejrzystości**  
nr 363/2019 z dnia 12 listopada 2019 roku  
w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,  
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych,  
leku Cabometyx (kabozantynib) we wskazaniu: rak nerki (ICD-10: C64)  
w III i kolejnej linii leczenia

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Cabometyx (kabozantynib), tabletki 60 mg, we wskazaniu: rak nerki (ICD-10: C64) w III i kolejnej linii leczenia.*

### **Uzasadnienie**

#### Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

*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. 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.*

*Skutki następstw choroby, której dotyczy zlecenie Ministra Zdrowia obejmują: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekłą chorobę oraz obniżenie jakości życia.*

#### Skuteczność kliniczna i praktyczna

*Odnaleziono jedno badanie RCT (randomized controlled trial) METEOR odnoszące się do zastosowania kabozantynibu i ewerolimusu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym jasnokomórkowym rakiem nerki, którzy byli wcześniej leczeni min. 1 terapią systemową anty-VEGF (vascular endothelial growth factor) oraz dwie publikacje Procopio 2018 i Bodnar 2019,*



retrospektywne badania opisujące wyniki uzyskane w praktyce klinicznej w ramach Managed Access Program we Włoszech oraz w Polsce, w których leczono dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki, poddanych wcześniej terapii, co najmniej I linią.

#### Bezpieczeństwo stosowania

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

W badaniu Procopido 2018 jakiegokolwiek działania niepożądane odnotowano u 94% osób, w tym u 36% w stopniu 3 lub 4. Wśród najczęstszych w jakimkolwiek stopniu wystąpiły: astenia (42%), biegunka (38%), zespół ręka–stopa (30%), zapalenie błony śluzowej (26%), nudności (21%) i nadciśnienie (21%).

W badaniu Bodnar 2019, zdarzenia niepożądane 3 i 4 stopnia wystąpiły w 49% przypadków (56/115 pacjentów). Wśród najczęstszych stwierdzono: zmęczenie (23%), erytrodyzestezę dłoniowo-podeszwową (12%), biegunkę (10%), nadciśnienie (5%) oraz toksyczne uszkodzenie wątroby (5%). Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi dowolnego stopnia były: zmęczenie (74%), niedoczynność tarczycy (67%), biegunka (61%), zmniejszenie apetytu (58%), toksyczne uszkodzenie wątroby (59%), utarta wagi (43%), erytrodestezja dłoniowo-podeszwowa (45%), nadciśnienie (44%), zapalenie jamy ustnej (42%), anemia (33%), wysypka (29%) oraz nudności (22%).

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy zlecenie Ministra Zdrowia, dotyczy raka nerki w ramach III i kolejnych linii leczenia. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego lek Cabometyx w monoterapii jest zarejestrowany do stosowania w zaawansowanym raku nerkowokomórkowym u nieleczonych wcześniej dorosłych pacjentów oraz u dorosłych pacjentów, u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na anty-VEGF.

Zgodnie z informacją przedstawioną przez European Medicines Agency, w zaawansowanym raku nerki Cabometyx wydłuża czas przeżycia bez progresji u wcześniej leczonych pacjentów. Działania niepożądane stosowania leku Cabometyx są podobne do innych inhibitorów kinaz tyrozynowych i uważa się je za możliwe do opanowania. Europejska Agencja Leków zdecydowała zatem, że korzyści płynące ze stosowania produktu Cabometyx przewyższają ryzyko. Zgodnie z opinią polskich ekspertów, lek zapobiega przedwczesnemu zgonowi.

#### Konkurencyjność cenowa

Na podstawie wytycznych klinicznych przyjęto, że technologiami alternatywnymi dla kabozantynibu może być aksytynib lub ewerolimus.

Na podstawie aktualnej listy refundacyjnej można oszacować, że koszty 90-dniowej terapii kabozantynibem są wyższe niż z użyciem ewerolimusu, a niższe niż przy pomocy aksytynibu.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Liczebność populacji z ocenianym wskazaniem wynosi około 200 chorych rocznie.

Na podstawie aktualnej listy refundacyjnej można oszacować, że koszty 90-dniowej terapii kabozantynibem dla 200 pacjentów są wysokie.

Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Na podstawie wytycznych klinicznych przyjęto, że technologiami alternatywnymi dla kabozantynibu może być aksytynib lub ewerolimus.

Zapisy programu lekowego dopuszczają możliwość stosowania kabozantynibu w III linii leczenia i kolejnych, ale wyłącznie po niepowodzeniu leczenia interferonem alfa w pierwszej linii leczenia oraz sorafenibem lub pazopanibem w drugiej linii leczenia lub po niepowodzeniu leczenia sunitynibem w I linii leczenia i aksytynibem w II linii.

Zgodnie z opinią polskich ekspertów obecne zapisy programu lekowego wykluczają stosowanie leczenia III linii u chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (rak jasnokomórkowy) po wcześniejszym wykorzystaniu inhibitora wielokinazowego (np. sunitynibu) w I linii leczenia oraz immunoterapii niwolumabem w II linii leczenia. Praktycznie jedyną możliwością leczenia jest stosowanie paliatywnej radioterapii w przypadku wskazań oraz tzw. najlepszej opieki objawowej.

Wytyczne ESMO (European Society of Medical Oncology Guidelines – Urogenital Cancers) wskazują na możliwość zastosowania kabozantynibu w III linii leczenia chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (rak jasnokomórkowy) po wcześniejszym wykorzystaniu inhibitora wielokinazowego (np. sunitynibu) i immunoterapii niwolumabem.

Zgodnie z informacjami otrzymanymi od Ministra Zdrowia pacjent, którego dotyczy zlecenie, leczony był w I linii sunitynibem, a następnie niwolumabem, a zatem, nie jest dla niego dostępne, w ramach programu lekowego, refundowane leczenie III linii.

Biorąc pod uwagę wyżej wymienione dowody kliniczne, rekomendacje ekspertów oraz skuteczność kliniczną, Rada pozytywnie opiniuje zasadność finansowania leku Carbometyx (kabozantynib) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

**Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr: OT.422.89.2019, OT.422.97.2019 „Cabometyx (kabozantynib) we wskazaniu rak nerki w ramach III oraz III i kolejnej linii leczenia (ICD-10 C64)”. Data ukończenia: 6 listopada 2019 r.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

---

**Opinia Rady Przejrzystości**  
nr 364/2019 z dnia 12 listopada 2019 roku  
w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,  
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych,  
leku Cabometyx (kabozantynib) we wskazaniu: rak nerki (ICD-10: C64)  
– III linia leczenia

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Cabometyx (kabozantynib), tabletki 20 mg, we wskazaniu: rak nerki (ICD-10: C64) – III linia leczenia.*

### **Uzasadnienie**

#### Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

*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. 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.*

*Skutki następstw choroby, której dotyczy zlecenie Ministra Zdrowia obejmują: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekłą chorobę oraz obniżenie jakości życia.*

#### Skuteczność kliniczna i praktyczna

*Odnaleziono jedno badanie RCT (randomized controlled trial) METEOR odnoszące się do zastosowania kabozantynibu i ewerolimusu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym jasnokomórkowym rakiem nerki, którzy byli wcześniej leczeni min. 1 terapią systemową anty-VEGF (vascular endothelial growth factor) oraz dwie publikacje Procopio 2018 i Bodnar 2019,*





retrospektywne badania opisujące wyniki uzyskane w praktyce klinicznej w ramach Managed Access Program we Włoszech oraz w Polsce, w których leczono dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki, poddanych wcześniej terapii, co najmniej I linią.

#### Bezpieczeństwo stosowania

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

W badaniu Procopido 2018 jakiegokolwiek działania niepożądane odnotowano u 94% osób, w tym u 36% w stopniu 3 lub 4. Wśród najczęstszych w jakimkolwiek stopniu wystąpiły: astenia (42%), biegunka (38%), zespół ręka–stopa (30%), zapalenie błony śluzowej (26%), nudności (21%) i nadciśnienie (21%).

W badaniu Bodnar 2019, zdarzenia niepożądane 3 i 4 stopnia wystąpiły w 49% przypadków (56/115 pacjentów). Wśród najczęstszych stwierdzono: zmęczenie (23%), erytrodyzestezę dłoniowo-podeszwową (12%), biegunkę (10%), nadciśnienie (5%) oraz toksyczne uszkodzenie wątroby (5%). Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi dowolnego stopnia były: zmęczenie (74%), niedoczynność tarczycy (67%), biegunka (61%), zmniejszenie apetytu (58%), toksyczne uszkodzenie wątroby (59%), utarta wagi (43%), erytrodestezja dłoniowo-podeszwowa (45%), nadciśnienie (44%), zapalenie jamy ustnej (42%), anemia (33%), wysypka (29%) oraz nudności (22%).

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy zlecenie Ministra Zdrowia, dotyczy raka nerki w ramach III linii leczenia. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego lek Cabometyx w monoterapii jest zarejestrowany do stosowania w zaawansowanym raku nerkowokomórkowym u nieleczonych wcześniej dorosłych pacjentów oraz u dorosłych pacjentów, u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na anty-VEGF.

Zgodnie z informacją przedstawioną przez European Medicines Agency, w zaawansowanym raku nerki Cabometyx wydłuża czas przeżycia bez progresji u wcześniej leczonych pacjentów. Działania niepożądane stosowania leku Cabometyx są podobne do innych inhibitorów kinaz tyrozynowych i uważa się je za możliwe do opanowania. Europejska Agencja Leków zdecydowała zatem, że korzyści płynące ze stosowania produktu Cabometyx przewyższają ryzyko. Zgodnie z opinią polskich ekspertów, lek zapobiega przedwczesnemu zgonowi.

#### Konkurencyjność cenowa

Na podstawie wytycznych klinicznych przyjęto, że technologiami alternatywnymi dla kabozantynibu może być aksytynib lub ewerolimus.

Na podstawie aktualnej listy refundacyjnej można oszacować, że koszty 90-dniowej terapii kabozantynibem są wyższe niż z użyciem ewerolimusu, a niższe niż przy pomocy aksytynibu.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Liczebność populacji z ocenianym wskazaniem wynosi około 200 chorych rocznie.

Na podstawie aktualnej listy refundacyjnej można oszacować, że koszty 90-dniowej terapii kabozantynibem dla 200 pacjentów są umiarkowanie wysokie.

Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Na podstawie wytycznych klinicznych przyjęto, że technologiami alternatywnymi dla kabozantynibu może być aksytynib lub ewerolimus.

Zapisy programu lekowego dopuszczają możliwość stosowania kabozantynibu w III linii leczenia, ale wyłącznie po niepowodzeniu leczenia interferonem alfa w pierwszej linii leczenia oraz sorafenibem lub pazopanibem w drugiej linii leczenia lub po niepowodzeniu leczenia sunitynibem w I linii leczenia i aksytynibem w II linii.

Zgodnie z opinią polskich ekspertów obecne zapisy programu lekowego wykluczają stosowanie leczenia III linii u chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (rak jasnokomórkowy) po wcześniejszym wykorzystaniu inhibitora wielokinazowego (np. sunitynibu) w I linii leczenia oraz immunoterapii niwolumabem w II linii leczenia. Praktycznie jedyną możliwością leczenia jest stosowanie paliatywnej radioterapii w przypadku wskazań oraz tzw. najlepszej opieki objawowej.

Wytyczne ESMO (European Society of Medical Oncology Guidelines – Urogenital Cancers) wskazują na możliwość zastosowania kabozantynibu w III linii leczenia chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (rak jasnokomórkowy) po wcześniejszym wykorzystaniu inhibitora wielokinazowego (np. sunitynibu) i immunoterapii niwolumabem.

Zgodnie z informacjami otrzymanymi od Ministra Zdrowia pacjent, którego dotyczy zlecenie, leczony był w I linii sunitynibem, a następnie niwolumabem, a zatem, nie jest dla niego dostępne, w ramach programu lekowego, refundowane leczenie III linii. Biorąc pod uwagę wyżej wymienione dowody kliniczne, rekomendacje ekspertów oraz skuteczność kliniczną, Rada pozytywnie opiniuje zasadność finansowania leku Cabometyx (kabozantynib) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

**Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr: OT.422.89.2019, OT.422.97.2019 „Cabometyx (kabozantynib) we wskazaniu rak nerki w ramach III oraz III i kolejnej linii leczenia (ICD-10 C64)”. Data ukończenia: 6 listopada 2019 r.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

---

**Opinia Rady Przejrzystości**  
nr 365/2019 z dnia 12 listopada 2019 roku  
w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,  
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych,  
leku Cabometyx (kabozantynib) we wskazaniu: rak nerki (ICD-10: C64)  
– III linia leczenia

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Cabometyx (kabozantynib), tabletki 40 mg, we wskazaniu: rak nerki (ICD-10: C64) – III linia leczenia.*

### **Uzasadnienie**

#### Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

*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. 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.*

*Skutki następstw choroby, której dotyczy zlecenie Ministra Zdrowia obejmują: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekłą chorobę oraz obniżenie jakości życia.*

#### Skuteczność kliniczna i praktyczna

*Odnaleziono jedno badanie RCT (randomized controlled trial) METEOR odnoszące się do zastosowania kabozantynibu i ewerolimusu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym jasnokomórkowym rakiem nerki, którzy byli wcześniej leczeni min. 1 terapią systemową anty-VEGF (vascular endothelial growth factor) oraz dwie publikacje Procopio 2018 i Bodnar 2019,*



retrospektywne badania opisujące wyniki uzyskane w praktyce klinicznej w ramach Managed Access Program we Włoszech oraz w Polsce, w których leczono dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki, poddanych wcześniej terapii, co najmniej I linią.

#### Bezpieczeństwo stosowania

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

W badaniu Procopido 2018 jakiegokolwiek działania niepożądane odnotowano u 94% osób, w tym u 36% w stopniu 3 lub 4. Wśród najczęstszych w jakimkolwiek stopniu wystąpiły: astenia (42%), biegunka (38%), zespół ręka–stopa (30%), zapalenie błony śluzowej (26%), nudności (21%) i nadciśnienie (21%).

W badaniu Bodnar 2019, zdarzenia niepożądane 3 i 4 stopnia wystąpiły w 49% przypadków (56/115 pacjentów). Wśród najczęstszych stwierdzono: zmęczenie (23%), erytrodyzestezę dłoniowo-podeszwową (12%), biegunkę (10%), nadciśnienie (5%) oraz toksyczne uszkodzenie wątroby (5%). Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi dowolnego stopnia były: zmęczenie (74%), niedoczynność tarczycy (67%), biegunka (61%), zmniejszenie apetytu (58%), toksyczne uszkodzenie wątroby (59%), utarta wagi (43%), erytrodestezja dłoniowo-podeszwowa (45%), nadciśnienie (44%), zapalenie jamy ustnej (42%), anemia (33%), wysypka (29%) oraz nudności (22%).

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy zlecenie Ministra Zdrowia, dotyczy raka nerki w ramach III linii leczenia. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego lek Cabometyx w monoterapii jest zarejestrowany do stosowania w zaawansowanym raku nerkowokomórkowym u nieleczonych wcześniej dorosłych pacjentów oraz u dorosłych pacjentów, u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na anty-VEGF.

Zgodnie z informacją przedstawioną przez European Medicines Agency, w zaawansowanym raku nerki Cabometyx wydłuża czas przeżycia bez progresji u wcześniej leczonych pacjentów. Działania niepożądane stosowania leku Cabometyx są podobne do innych inhibitorów kinaz tyrozynowych i uważa się je za możliwe do opanowania. Europejska Agencja Leków zdecydowała zatem, że korzyści płynące ze stosowania produktu Cabometyx przewyższają ryzyko. Zgodnie z opinią polskich ekspertów, lek zapobiega przedwczesnemu zgonowi.

#### Konkurencyjność cenowa

Na podstawie wytycznych klinicznych przyjęto, że technologiami alternatywnymi dla kabozantynibu może być aksytynib lub ewerolimus.

Na podstawie aktualnej listy refundacyjnej można oszacować, że koszty 90-dniowej terapii kabozantynibem są wyższe niż z użyciem ewerolimusu, a niższe niż przy pomocy aksytynibu.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Liczebność populacji z ocenianym wskazaniem wynosi około 200 chorych rocznie.

Na podstawie aktualnej listy refundacyjnej można oszacować, że koszty 90-dniowej terapii kabozantynibem dla 200 pacjentów są umiarkowanie wysokie.

Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Na podstawie wytycznych klinicznych przyjęto, że technologiami alternatywnymi dla kabozantynibu może być aksytynib lub ewerolimus.

Zapisy programu lekowego dopuszczają możliwość stosowania kabozantynibu w III linii leczenia, ale wyłącznie po niepowodzeniu leczenia interferonem alfa w pierwszej linii leczenia oraz sorafenibem lub pazopanibem w drugiej linii leczenia lub po niepowodzeniu leczenia sunitynibem w I linii leczenia i aksytynibem w II linii.

Zgodnie z opinią polskich ekspertów obecne zapisy programu lekowego wykluczają stosowanie leczenia III linii u chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (rak jasnokomórkowy) po wcześniejszym wykorzystaniu inhibitora wielokinazowego (np. sunitynibu) w I linii leczenia oraz immunoterapii niwolumabem w II linii leczenia. Praktycznie jedyną możliwością leczenia jest stosowanie paliatywnej radioterapii w przypadku wskazań oraz tzw. najlepszej opieki objawowej.

Wytyczne ESMO (European Society of Medical Oncology Guidelines – Urogenital Cancers) wskazują na możliwość zastosowania kabozantynibu w III linii leczenia chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (rak jasnokomórkowy) po wcześniejszym wykorzystaniu inhibitora wielokinazowego (np. sunitynibu) i immunoterapii niwolumabem.

Zgodnie z informacjami otrzymanymi od Ministra Zdrowia pacjent, którego dotyczy zlecenie, leczony był w I linii sunitynibem, a następnie niwolumabem, a zatem, nie jest dla niego dostępne, w ramach programu lekowego, refundowane leczenie III linii.

Biorąc pod uwagę wyżej wymienione dowody kliniczne, rekomendacje ekspertów oraz skuteczność kliniczną, Rada pozytywnie opiniuje zasadność finansowania leku Cabometyx (kabozantynib) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

**Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr: OT.422.89.2019, OT.422.97.2019 „Cabometyx (kabozantynib) we wskazaniu rak nerki w ramach III oraz III i kolejnej linii leczenia (ICD-10 C64)”. Data ukończenia: 6 listopada 2019 r.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

---

**Opinia Rady Przejrzystości**  
nr 366/2019 z dnia 12 listopada 2019 roku  
w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,  
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych,  
leku Cabometyx (kabozantynib) we wskazaniu: rak nerki (ICD-10: C64)  
– III linia leczenia

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Cabometyx (kabozantynib), tabletki 60 mg, we wskazaniu: rak nerki (ICD-10: C64) – III linia leczenia.*

### **Uzasadnienie**

#### *Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek*

*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. 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.*

*Skutki następstw choroby, której dotyczy zlecenie Ministra Zdrowia obejmują: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekłą chorobę oraz obniżenie jakości życia.*

#### *Skuteczność kliniczna i praktyczna*

*Odnaleziono jedno badanie RCT (randomized controlled trial) METEOR odnoszące się do zastosowania kabozantynibu i ewerolimusu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym jasnokomórkowym rakiem nerki, którzy byli wcześniej leczeni min. 1 terapią systemową anty-VEGF (vascular endothelial growth factor) oraz dwie publikacje Procopio 2018 i Bodnar 2019,*





retrospektywne badania opisujące wyniki uzyskane w praktyce klinicznej w ramach Managed Access Program we Włoszech oraz w Polsce, w których leczono dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki, poddanych wcześniej terapii, co najmniej I linią.

#### Bezpieczeństwo stosowania

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

W badaniu Procopido 2018 jakiegokolwiek działania niepożądane odnotowano u 94% osób, w tym u 36% w stopniu 3 lub 4. Wśród najczęstszych w jakimkolwiek stopniu wystąpiły: astenia (42%), biegunka (38%), zespół ręka–stopa (30%), zapalenie błony śluzowej (26%), nudności (21%) i nadciśnienie (21%).

W badaniu Bodnar 2019, zdarzenia niepożądane 3 i 4 stopnia wystąpiły w 49% przypadków (56/115 pacjentów). Wśród najczęstszych stwierdzono: zmęczenie (23%), erytrodyzestezę dłoniowo-podeszwową (12%), biegunkę (10%), nadciśnienie (5%) oraz toksyczne uszkodzenie wątroby (5%). Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi dowolnego stopnia były: zmęczenie (74%), niedoczynność tarczycy (67%), biegunka (61%), zmniejszenie apetytu (58%), toksyczne uszkodzenie wątroby (59%), utarta wagi (43%), erytrodestezja dłoniowo-podeszwowa (45%), nadciśnienie (44%), zapalenie jamy ustnej (42%), anemia (33%), wysypka (29%) oraz nudności (22%).

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy zlecenie Ministra Zdrowia, dotyczy raka nerki w ramach III linii leczenia. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego lek Cabometyx w monoterapii jest zarejestrowany do stosowania w zaawansowanym raku nerkowokomórkowym u nieleczonych wcześniej dorosłych pacjentów oraz u dorosłych pacjentów, u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na anty-VEGF.

Zgodnie z informacją przedstawioną przez European Medicines Agency, w zaawansowanym raku nerki Cabometyx wydłuża czas przeżycia bez progresji u wcześniej leczonych pacjentów. Działania niepożądane stosowania leku Cabometyx są podobne do innych inhibitorów kinaz tyrozynowych i uważa się je za możliwe do opanowania. Europejska Agencja Leków zdecydowała zatem, że korzyści płynące ze stosowania produktu Cabometyx przewyższają ryzyko. Zgodnie z opinią polskich ekspertów, lek zapobiega przedwczesnemu zgonowi.

#### Konkurencyjność cenowa

Na podstawie wytycznych klinicznych przyjęto, że technologiami alternatywnymi dla kabozantynibu może być aksytynib lub ewerolimus.

Na podstawie aktualnej listy refundacyjnej można oszacować, że koszty 90-dniowej terapii kabozantynibem są wyższe niż z użyciem ewerolimusu, a niższe niż przy pomocy aksytynibu.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Liczebność populacji z ocenianym wskazaniem wynosi około 200 chorych rocznie.

Na podstawie aktualnej listy refundacyjnej można oszacować, że koszty 90-dniowej terapii kabozantynibem dla 200 pacjentów są umiarkowanie wysokie.

Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Na podstawie wytycznych klinicznych przyjęto, że technologiami alternatywnymi dla kabozantynibu może być aksytynib lub ewerolimus.

Zapisy programu lekowego dopuszczają możliwość stosowania kabozantynibu w III linii leczenia, ale wyłącznie po niepowodzeniu leczenia interferonem alfa w pierwszej linii leczenia oraz sorafenibem lub pazopanibem w drugiej linii leczenia lub po niepowodzeniu leczenia sunitynibem w I linii leczenia i aksytynibem w II linii.

Zgodnie z opinią polskich ekspertów obecne zapisy programu lekowego wykluczają stosowanie leczenia III linii u chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (rak jasnokomórkowy) po wcześniejszym wykorzystaniu inhibitora wielokinazowego (np. sunitynibu) w I linii leczenia oraz immunoterapii niwolumabem w II linii leczenia. Praktycznie jedyną możliwością leczenia jest stosowanie paliatywnej radioterapii w przypadku wskazań oraz tzw. najlepszej opieki objawowej.

Wytyczne ESMO (European Society of Medical Oncology Guidelines – Urogenital Cancers) wskazują na możliwość zastosowania kabozantynibu w III linii leczenia chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (rak jasnokomórkowy) po wcześniejszym wykorzystaniu inhibitora wielokinazowego (np. sunitynibu) i immunoterapii niwolumabem.

Zgodnie z informacjami otrzymanymi od Ministra Zdrowia pacjent, którego dotyczy zlecenie, leczony był w I linii sunitynibem, a następnie niwolumabem, a zatem, nie jest dla niego dostępne, w ramach programu lekowego, refundowane leczenie III linii.

Biorąc pod uwagę wyżej wymienione dowody kliniczne, rekomendacje ekspertów oraz skuteczność kliniczną, Rada pozytywnie opiniuje zasadność finansowania leku Cabometyx (kabozantynib) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

**Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr: OT.422.89.2019, OT.422.97.2019 „Cabometyx (kabozantynib) we wskazaniu rak nerki w ramach III oraz III i kolejnej linii leczenia (ICD-10 C64)”. Data ukończenia: 6 listopada 2019 r.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 367/2019 z dnia 12 listopada 2019 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Darzalex (daratumumab) we wskazaniu: nowotwór układu krwiotwórczego z blastycznych plazmocytoidalnych komórek dendrytycznych z zajęciem szpiku, skóry i węzłów chłonnych (ICD-10: C92)

*Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka 400 mg/20 ml, we wskazaniu: nowotwór układu krwiotwórczego z blastycznych plazmocytoidalnych komórek dendrytycznych z zajęciem szpiku, skóry i węzłów chłonnych (ICD-10: C92).*

#### Uzasadnienie

##### Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

*Nowotwór z blastycznych plazmocytoidalnych komórek dendrytycznych (BPDCN) jest rzadko rozpoznawaną i bardzo źle rokującą chorobą rozrostową wywodzącą się z prekursorów plazmocytoidalnych komórek dendrytycznych. Wyjściowo rozwija się w skórze, a następnie zajmuje węzły chłonne, krew obwodową oraz szpik. BPDCN jest chorobą bardzo rzadką, jego ogólna częstość występowania wynosi 0,04 przypadków na 100 000 osób. Postęp choroby jest agresywny, a mediana czasu przeżycia całkowitego wynosi 12–14 miesięcy i nie zależy od początkowego obrazu klinicznego nowotworu.*

##### Skuteczność kliniczna i praktyczna

*Dowody na skuteczność daratumumabu we wnioskowanym wskazaniu są szczątkowe. Dostępny jest jedynie jeden opis przypadku (Inversen 2019). U 70 letniego pacjenta, wcześniej nieleczonego innymi lekami, uzyskano stabilizację choroby w wyniku monoterapii daratumumabem. Według autorów doniesienia uzyskana odpowiedź kliniczna sugeruje, że można rozważyć stosowanie leku w leczeniu pacjentów z BPDCN.*



### Bezpieczeństwo stosowania

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego Darzalex najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 20\%$ ) były: reakcje związane z infuzją, zmęczenie, nudności, biegunka, skurcze mięśni, gorączka, kaszel, neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość, czuciowa neuropatia obwodowa i zakażenie górnych dróg oddechowych. Ciężkimi działaniami niepożądanymi były: zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych, obrzęk płuc, grypa, gorączka, biegunka i migotanie przedsionków.

### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazaniem rejestracyjnym dla daratumumabu jest leczenie szpiczaka mnogiego. Wskazanie, którego dotyczy wnioski określono jako nowotwór układu krwiotwórczego z blastycznych plazmocytoidalnych komórek dendrytycznych z zajęciem szpiku, skóry i węzłów chłonnych. Biorąc pod uwagę praktyczny brak danych klinicznych dotyczących skuteczności leku w tym wskazaniu relacja korzyści do ryzyka pozostaje nieznana. Zgodnie z opiniami ekspertów, ankietowanych przez Agencję, nie ma wystarczających danych pozwalających ocenić ewentualną korzyść z zastosowania daratumumabu we wnioskowanym wskazaniu. Jeden z ekspertów zwrócił uwagę na fakt, że daratumumab jest przeciwciałem monoklonalnym anty CD38. Natomiast w rozpoznaniu BPDCN antygen CD38 nie jest typowym antygenem występującym na komórkach nowotworowych (dla rozpoznania wymagana jest obecność CD4, CD56 oraz CD123) i w polskiej publikacji opisującej serię 7 chorych nie opisano przypadku z ekspresją CD38.

### Konkurencyjność cenowa

Trzymiesięczne leczenie pojedynczego pacjenta rekomendowanymi dawkami wiąże się z kosztami około 12 tys. zł. Należy zauważyć, że w 2018 roku został zarejestrowany przez FDA (Agencja Żywności i Leków; ang. Food and Drug Administration) tagraxofusp-erzs (anty CD123) (Elzonris) do leczenia BPDCN. Lek nie jest jeszcze zarejestrowany w Europie, procedura rejestracyjna w EMA (Europejska Agencja Leków; ang. European Medicines Agency) rozpoczęła się w styczniu 2019 roku.

### Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Koszt 2 miesięcy leczenia 1 pacjenta leczenia przy pomocy daratumumabu wynosi około 130 tys. zł, natomiast populacji docelowej (od 4 do 20 pacjentów) od 0,5 do około 2,5 mln zł.

### Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Pacjenci z BPDCN zazwyczaj są leczeni przy pomocy programów chemioterapii stosowanych w leczeniu chłoniaków. Ponadto przyjmuje się, że optymalna

*taktyka leczenia powinna polegać na jak najwcześniejszej kwalifikacji chorego do allotransplantacji komórek krwiotwórczych po uzyskaniu pierwszej remisji choroby.*

*Podsumowując, zdaniem Rady w chwili obecnej brak jest wystarczających dowodów na skuteczność kliniczną daratumumabu we wskazanym wskazaniu. Stosowanie leku mogłoby być uzasadnione, gdyby na komórkach nowotworowych obecny był antygen CD38.*

**Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr: OT.422.90.2019 „Darzalex (daratumumab) we wskazaniu: Nowotwór układu krwiotwórczego z blastycznych plazmocytoidalnych komórek dendrycznych z zajęciem szpiku, skóry i węzłów chłonnych (ICD-10: C92) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych”. Data ukończenia: 6 listopada 2019 r.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 368/2019 z dnia 12 listopada 2019 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Halaven (eribulinum) we wskazaniu: tłuszczakomięsak (ICD-10: C48)

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Halaven (eribulinum), roztwór do wstrzykiwań, fiołka á 0,44 mg/ml, wyłącznie we wskazaniu: tłuszczakomięsak (ICD-10: C48) oporny na leczenie.*

#### Uzasadnienie

##### Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

*Tłuszczakomięsaki (LPS, liposarcoma) stanowią 15-20% mięsaków tkanek miękkich (MTM) i są najczęstszym podtypem mięsaków tkanek miękkich. Następuje stały, choć powolny wzrost odsetka chorych na MTM z wieloletnimi przeżyciami: aktualny wskaźnik 5-letnich przeżyć w przypadku MTM o umiejscowieniu kończynowym wynosi 55–78%, natomiast rokowanie w stadium uogólnienia jest nadal złe (mediana przeżycia: ok. 12–15 miesięcy). W Polsce MTM stanowią około 1% wszystkich nowotworów złośliwych u osób dorosłych (około 1 000 przypadków rocznie).*

*Podstawą leczenia i jedyną metodą dającą szansę na wyleczenie chorego na LPS pozostaje chirurgia. Poszczególne podtypy MTM różnią się wrażliwością na radioterapię oraz chemioterapię, a lokalizacja ogniska pierwotnego choroby warunkuje odmienne podejścia do leczenia. W stadium zaawansowanym podstawą leczenia jest leczenie systemowe, a podstawowymi lekami stosowanymi w tym wskazaniu były i nadal pozostają antracykliny i środki alkilujące. Nowymi chemioterapeutykami zarejestrowanymi w zaawansowanych MTM są: trabektedyna (w Polsce trabektedyna jest dostępna w ramach programu lekowego wyłącznie dla chorych na zaawansowane LPS) oraz erybulina (zarejestrowana w nieoperacyjnym LPS, u chorych którzy otrzymali uprzednio terapię wykorzystującą antracyklinę, jeśli nie była przeciwwskazana).*

*Kod ICD-10 wskazany w zleceniu wskazuje na umiejscowienie guza w przestrzeni zaotrzewnowej, a dotychczasowe leczenie obejmowało schematy: AI (inhibitory aromatazy), DXL+GCB (docetaksel i gemcytabina), DXL (docetaksel),*



trabektydyna, GCB+DTIC (gemcytabina i dakarbazyna), PXL (paklitaksel) + winorelbina.

#### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Odnaleziono jedno randomizowane badanie trzeciej fazy porównujące erybulinę (ERB) i dakarbazynę w leczeniu pacjentów z mięsakami tkanek miękkich, w którym wyodrębniono podgrupę chorych z tłuszczakomięsakiem (Demetri 2017). Przy 31-miesięcznym okresie obserwacji mediana OS dla pacjentów otrzymujących ERB wyniosła 15,6 mies. (10,2–18,6 mies.), a mediana PFS wyniosła 2,9 mies. (okres trwania badania = 46 mies.). Nie odnaleziono badań porównujących skuteczność erybuliny z komparatorem (tj. z BSC) w omawianym wskazaniu, jednak widoczna jest przewaga ERB (mediana przeżycia: 15,6 mies.) nad medianą przeżycia dla pacjentów w stanie uogólnienia wskazanym w opisie problemu zdrowotnego. Dane dotyczące rokowania dotyczą jednak pacjentów z MTM, czyli szerszej grupy niż chorzy ze zdiagnozowanym tłuszczakomięsakiem, w związku z czym rokowania dla tej populacji mogą być inne.

Wytyczne kliniczne (PTOK 2017, NCCN 2019, ESMO 2018) w leczeniu tłuszczakomięsaków wskazują na zasadność stosowania w drugiej i dalszych liniach leczenia, jako jednej z opcji erybuliny.

#### Bezpieczeństwo stosowania

W czasie badania wystąpiły 3 przypadki zgonu (4,3%) wśród pacjentów leczonych erybuliną, przy czym jeden (w wyniku wstrząsu septycznego) został uznany za potencjalnie związany z leczeniem. Zdarzenia niepożądane wystąpiły u wszystkich pacjentów przyjmujących erybulinę, a najczęstszymi zdarzeniami były: łysienie (40,0%), zmęczenie (40,0%), neutropenia (38,6%) i nudności (38,6%). Wystąpienie zdarzeń niepożądanych spowodowało wycofanie 7,1% pacjentów z ramienia ERB oraz wymusiło zmniejszenie dawki u 21,4% leczonych ERB. Poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 31,4% pacjentów z ramienia ERB.

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. Committee on Medicinal Products for Human Use) uznał stosunek korzyści do ryzyka wynikający ze stosowania ocenianego leku za dodatni w populacji pacjentów z tłuszczakomięsakami. Relacja korzyści do ryzyka w ocenianym wskazaniu została oceniona pozytywnie również przez EMA.

#### Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt dla NFZ refundacji 4 cykli terapii (84 dni) lekiem Halaven wynosi: ██████████. Trudno oszacować konkurencyjność cenową, ponieważ ze względów formalnych komparatorem nie może być żaden z refundowanych leków stosowanych w omawianym wskazaniu, dlatego koszty terapii odnoszone są do BSC (najlepszej terapii wspomagającej).



Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Obecnie produkt leczniczy Halaven nie jest refundowany w żadnych wskazaniach. Biorąc pod uwagę niewielką grupę chorych, obciążenie płatnika publicznego pozostaje akceptowalne.

Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Jako komparator dla wnioskowanej technologii rozważano leki wymieniane przez odnalezione wytyczne we wnioskowanym wskazaniu. Większość z nich jest obecnie refundowana (trabektedyna, doksorubicyna, epirubicyna, gemcytabina, docetaksel, dakarbazyna, ifosfamid, imatynib, temozolomid, winorelbina, mesna), zatem nie stanowią komparatora dla wnioskowanej technologii. Jako opcję w leczeniu MTM wytyczne wymieniają również skojarzenie doksorubicyny z olaratumabem, jednak zgodnie z komunikatem EMA z 23.01.2019 r. schemat ten został wycofany z obrotu. Tym samym jako technologię alternatywną wobec ocenianej przyjęto najlepszą terapię wspomagającą (BSC).

**Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr: OT.422.92.2019 „Halaven (erybulina) we wskazaniu: tłuszczakomięsak (ICD 10: C48)”. Data ukończenia: 6 listopada 2019 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Eisai GmbH).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Eisai GmbH) 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 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (Eisai GmbH).



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

---

**Opinia Rady Przejrzystości  
nr 369/2019 z dnia 12 listopada 2019 roku  
w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,  
w ramach ratunkowego dostępu do technologii  
lekowych, AmBisome (amphotericinum B) we wskazaniu:  
grzybica układowa (ICD-10: B37)**

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, AmBisome, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka á 50 mg, we wskazaniu: grzybica układowa (ICD-10: B37).*

### **Uzasadnienie**

#### *Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek*

*Następstwem ocenianego stanu klinicznego, według ekspertów klinicznych, jest przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba oraz obniżenie jakości życia.*

*Zastosowanie ocenianych technologii lekowych, według ekspertów, jest ratujące życie i prowadzące do poprawy stanu zdrowia. Wskazano również, że jest to technologia ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia.*

*Grzybica układowa to stan chorobowy, w którym komórki grzyba atakują organy wewnętrzne organizmu i/lub są obecne we krwi chorego (fungemia). Układowe zakażenia grzybicze mogą dotyczyć jednego lub więcej narządów. Wywoływane są najczęściej przez grzyby z rodzaju *Candida* i *Aspergillus*.*

*Częstość grzybic układowych jest najwyższa u pacjentów poddanych przeszczepieniu narządów, przede wszystkim allogenicznym komórek krwiotwórczych (10-20% chorych) i chorych leczonych z powodu ostrych białaczek (10%).*

*Śmiertelność w układowych zakażeniach grzybiczych sięga 30-70%.*

#### *Skuteczność kliniczna i praktyczna*

*Amfoterycyna B ma najszersze spektrum aktywności spośród dostępnych leków przeciwgrzybiczych, a jej postać liposomalna charakteryzuje się znacznie mniejszą toksycznością niż preparat klasyczny (tj. deoksyholan amfoterycyny B),*



dlatego często jest stosowana w leczeniu empirycznym u chorych z grup wysokiego ryzyka. Zgodnie z doprecyzowaniem wskazania, zakażenie dotyczy *Candida albicans* oraz *Aspergillus sp.* Z dodatkowych informacji ujętych w zleceniu wynika, że wcześniejsze leczenie pacjenta obejmowało m.in.: Levoxa, Ceftriaxon, Syntarpen, Augmentin, Cipronex, Gentamycyna, Doxycyklina, Zinacef, Meronem, Tygacil; po zdiagnozowaniu grzybicy itrakonazol, worykonazol. Należy więc przypuszczać, że u pacjenta zastosowano już wszystkie opcje terapeutyczne. Zgodnie z rekomendacjami wielu gremiów eksperckich (m.in. ECIL – The European Conference on Infections in Leukemia, IDSA – Infectious Diseases Society of America) liposomalna amfoterycyna B jest rekomendowana w terapii ratunkowej w przypadku inwazyjnej aspergilozy, gdy obserwowana jest oporność na worykonazol lub stwierdza się złą tolerancję leku. Z uwagi na dobrą penetrację do ośrodkowego układu nerwowego (OUN), stanowi także element terapii ratunkowej po nieskutecznym zastosowaniu worykonazolu w leczeniu aspergilozy OUN.

#### Bezpieczeństwo stosowania

Wiadomo, że leczenie amfoterycyną B w postaci konwencjonalnej często wywołuje działania niepożądane. Liposomalna forma amfoterycyny B jest większości tych działań pozbawiona.

Autorzy publikacji Fleming 2001 oceniali bezpieczeństwo na podstawie oceny nefro- i hepatotoksyczności oraz wystąpienia działań niepożądanych podczas infuzji. Istotnie statystycznie działania niepożądane, związane z infuzją w postaci łagodnej i umiarkowanej, częściej występowały w grupie osób leczonych lekiem Abelcet (70%) w porównaniu do grupy leczonej lekiem AmBisome (36%). Na podstawie badania Wingard 2000 można uznać, że pacjenci leczeni AmBisome mieli statystycznie niższe wyniki toksyczności w porównaniu z pacjentami leczonymi Abelcet.

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego AmBisome do bardzo częstych ( $\geq 1/10$ ) działań niepożądanych amfoterycyny B liposomalnej należą: hipokaliemia, hiponatremia, hipokalcemia, hipomagnezemia, hiperglikemia, nudności, wymioty, dreszcze, gorączka.

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Eksperti kliniczni ankietowani przez Agencję uznali, że relacja korzyści do ryzyka ocenianej terapii jest pozytywna.

#### Konkurencyjność cenowa

Zgodnie z przyjętymi założeniami oraz danymi Holenderskiego Instytutu ds. Opieki Zdrowotnej, koszt 14 dniowej terapii lekiem Abelcet wynosi: 25 452,56 zł. Jest on [REDACTED] od kosztu 3 tygodniowej terapii lekiem AmBisome wyliczonego na podstawie danych ze zlecenia Ministra Zdrowia oraz niższy od wyliczonego

na podstawie danych zawartych na stronie internetowej Holenderskiego Instytutu ds. Opieki Zdrowotnej.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Na podstawie opinii eksperta oszacowano, że populacja docelowa wyniesie ok. 200 chorych rocznie.

Koszt finansowania ze środków publicznych liposomalnej amfoterycyny B (AmBisome) w ramach RDTL u 200 pacjentów przez 3 tygodnie (32 fioł.) wyniesie: ██████████ – uwzględniając cenę ze zlecenia Ministra Zdrowia.

Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi oraz rekomendacjami ekspertów, komparatorami dla terapii liposomalną amfoterycyną B mogłyby być: kompleks lipidowy amfoterycyny B, izawukonazol oraz kaspofungina.

We wskazaniach izawukonazolu brak jest leczenia zakażeń wywołanych przez grzyby drożdżakowe *Candida*.

Wytyczne IDSA 2016 wskazują, że pomimo skuteczności echinokandyn w terapii ratunkowej aspergilozy (samodzielnie lub w kombinacji), nie są one zalecane do rutynowego stosowania jako monoterapia w pierwotnym leczeniu zakażeń wywołanych przez grzyby pleśniowe. Echinokandyny nie są skuteczne w leczeniu grzybiczych zakażeń OUN. Ponadto, zarówno mikafungina, jak i anidulafunginę nie są rekomendowane w leczeniu aspergilozy.

W związku z brakiem dokładnej informacji na temat wnioskowanego wskazania, echinokandyny zostały wykluczone jako alternatywa dla liposomalnej amfoterycyny B z powodu ich ewentualnej nieskuteczności w zakażeniu OUN.

Ze względu na powyższe uznano, że alternatywną technologią medyczną dla zastosowania liposomalnej amfoterycyny B jest kompleks lipidowy amfoterycyny B.

**Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr: WS.422.1.2019 „AmBisome (amphotericinum B) we wskazaniu: grzybica układowa (ICD 10: B37)”. Data ukończenia: 08.11.2019 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Gilead Sciences Ireland UC).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Gilead Sciences Ireland UC) 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 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (Gilead Sciences Ireland UC).