



Rekomendacja nr 33/2017

z dnia 6 czerwca 2017

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego:

Cabometyx, kabozantynib – tabletki, 60 mg tabl. Powl. 30 szt;

Cabometyx, kabozantynib – tabletki, 40 mg tabl. Powl. 30 szt;

Cabometyx, kabozantynib – tabletki, 20 mg tabl. Powl. 30 szt;

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

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych Cabometyx, kabozantynib – tabletki, 60 mg tabl. powl. 30 szt; Cabometyx, kabozantynib – tabletki, 40 mg tabl. powl. 30 szt; Cabometyx, kabozantynib – tabletki, 20 mg tabl. powl. 30 szt; w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” **pod warunkiem znaczącego obniżenia kosztów terapii.**

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz wyniki przeprowadzonej oceny, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Cabometyx we wnioskowanym wskazaniu, ale pod warunkiem znaczącego obniżenia kosztów terapii.

W ramach analizy skuteczności wykazano, że stosowanie kabozantynibu może zmniejszać ryzyko zgonu o 34% oraz wydłużyć czas przeżycia wolny od progresji choroby o 49% w porównaniu z ewerolimusem oraz wydłużyć czas do progresji choroby o ponad 40% w porównaniu z aksytynibem. Należy mieć jednak na uwadze, że porównanie bezpośrednie z ewerolimusem oparto na jednym badaniu RCT, którego założenia dot. kwalifikacji pacjentów odbiegają od zapisów wnioskowanego programu lekowego, zaś w przypadku porównania z aksytynibem dokonano porównania pośredniego w postaci metaanalizy sieciowej, co ogranicza wnioskowanie w tym zakresie z uwagi na charakter samej metody. Niemniej jednak wyniki analizy klinicznej wskazują na obiecujące efekty w leczeniu raka nerki z wykorzystaniem kabozantynibu.

Konieczne jest zwrócenie uwagi na fakt, że zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w pierwszej linii leczenia raka nerki możliwe jest stosowanie temsylolimusu u pacjentów z niekorzystnym rokowaniem wg skali MSKCC. W ramach badań klinicznych włączonych do analizy nie badano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kabozantynibu po niepowodzeniu terapią



temsyrolimusem. Zatem brak danych dotyczących takiej ścieżki postępowania, sugeruje na koniczność zawężenia pod tym kątem populacji mogącej stosować lek Cabometyx.

Należy także mieć na uwadze, że stosowanie tej technologii może wiązać się z gorszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z ewerolimusem pod względem występowania m.in. biegunek, zmęczenia, czy nudności, aczkolwiek nie odnotowano różnic w jakości życia pacjentów pomiędzy porównywanymi interwencjami.

Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej jest kosztowo nieefektywne, zarówno w wariantcie uwzględniającym, jak i nie instrument dzielenia ryzyka. Osiągnięte wartości ICUR znacznie przekraczają ustalony próg efektywności.

Zgodnie z analizą wpływu na budżet, objęcie refundacją kabozatynibu wiązać się będzie z dodatkowym obciążeniem budżetu płatnika publicznego w wysokości 14 mln zł i 41,6 mln zł w kolejnych latach finansowania bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka. Należy przy tym mieć na uwadze, że przeprowadzone oszacowania dotyczące populacji, która stosować będzie lek, mogą odbiegać od rzeczywistych warunków.

Podkreślić należy fakt, RSS w obecnym kształcie nie spełnia swojej roli, tj. nie redukuje ryzyka płatnika i nie zabezpiecza w odpowiedni sposób jego budżetu na refundację wnioskowanej technologii, co wydaje się być niewłaściwe. Instrument nie zapewnia też efektywności kosztowej wnioskowanej technologii. Z uwagi na powyższe, konieczna jest modyfikacja zaproponowanego mechanizmu.

Warto także mieć na uwadze, że obecnie w Polsce dostępny, jednak nie refundowany we wnioskowanym wskazaniu, jest niwolumab, który może stanowić potencjalny komparator dla wnioskowanej technologii medycznej. W ramach analiz przedstawiono porównanie kabozatynib vs. niwolumab, które wskazuje na istotną statystycznie różnicę na korzyść kabozatynibu w zakresie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby. Brak jest natomiast różnic istotnych statystycznie w zakresie przeżycia całkowitego. Należy przy tym wskazać, że porównanie przeprowadzono pośrednio przez wspólny komparator, co może ograniczać wnioskowane w tym zakresie. W odniesieniu do efektywności kosztowej dla tego porównania w przypadku uwzględnienia zaproponowanego RSS kabozatynib jest terapią dominującą, aczkolwiek należy wziąć pod uwagę, że dla niwolumabu nie została wydana decyzja refundacyjna i możliwe jest jeszcze wdrożenie umowy podziału ryzyka dla tego leku, co może zmienić wnioskowanie w odniesieniu do wyników porównania kabozatynib vs niwolumab.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych:

- Cabometyx, kabozatynib – tabletki, 60 mg tabl. powł. 30 szt; kod EAN: 3582186003961, cena zbytu netto: ██████████ zł
- Cabometyx, kabozatynib – tabletki, 40 mg tabl. powł. 30 szt; kod EAN: 3582186003954, cena zbytu netto : ██████████ zł
- Cabometyx, kabozatynib – tabletki, 20 mg tabl. powł. 30 szt; kod EAN: 3582186003947, cena zbytu netto: ██████████ zł

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej, w programie lekowym „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”. Wniosek zawiera propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Rak nerkowokomórkowy (ang. *Renal Cell Carcinoma*, RCC) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się w większości przypadków z komórek nabłonka wyściełającego kanaliki nerkowe bliższe. Jest najbardziej rozpowszechnionym typem raka nerki – 9 na 10 nowotworów nerki to raki nerkowokomórkowe.

Typ jasnokomórkowy RCC (ccRCC – ang. *clear cell Renal Cell Carcinoma*) lub przeważający jasnokomórkowy, jest najczęściej występującym jego podtypem (66 – 75% przypadków).

Nowotwory nerki stanowią na świecie około 2 – 3% wszystkich nowotworów u osób dorosłych i są siódmym najczęstszym nowotworem w populacji mężczyzn.

W Europie rozpoznaje się 65 000 nowych przypadków zachorowań rocznie oraz ponad 25 000 zgonów rocznie. Najwyższe wskaźniki obserwuje się w Europie Wschodniej (Czechy), najniższe w Portugalii i Rumunii. W rankingu europejskim Polska charakteryzuje się średnim wskaźnikiem zachorowalności na ten nowotwór, natomiast obserwuje się stały wzrost zachorowalności na poziomie 1,5 – 5,9% rocznie.

W ostatnich latach śmiertelność z powodu RCC zmniejsza się. Przyczynę takich zmian może stanowić wzrost wykrywalności małych, niemych klinicznie guzów, a także zastosowane leczenie zwiększające odsetek pacjentów z 5-letnim przeżyciem.

W celu określenia rokowania rozsialego raka nerki wyodrębniono 5 niekorzystnych czynników rokowniczych zebranych w tzw. skali MSKCC (ang. *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*). W zależności od liczby w/w czynników chorych kwalifikuje się do 3 grup: o korzystnym, pośrednim i niekorzystnym rokowaniu. Generalnie, u chorych ze zdiagnozowanym zaawansowanym etapem choroby, tj. w sytuacji wystąpienia wznowy lub przerzutów, intencją leczenia systemowego opisanego powyżej jest raczej wydłużenie przeżycia i/lub jakości życia, a nie wyleczenie.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi, leczenie systemowe u pacjentów chorych na zaawansowanego/ przerzutowego jasnokomórkowego raka nerki opiera się na:

- terapii cytokinowej (interferon alfa - IFN- α i interleukina druga - IL-2) oraz
- leczeniu z zastosowaniem leków ukierunkowanych molekularnie:
 - inhibitorach receptorowych kinaz tyrozynowych (ang. tyrosine kinase inhibitor, TKI, obejmujących sunitynib, pazopanib, sorafenib, aksytynib, kabozantynib),
 - inhibitorach kinazy serynowo-treoninowej (mTOR; temsyrolimus, ewerolimus),
 - przeciwciałach monoklonalnych anty-VEGF (bewacyzumab),
 - przeciwciałach monoklonalnych z klasy immunoglobulin (niwolumab).

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2017. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. Poz. 2017.51) finansowane ze środków publicznych w Polsce są w II linii leczenia:

- po niepowodzeniu terapii cytokinami: aksytynib, sorafenib, pazopanib,
- po niepowodzeniu wcześniejszej terapii lekami ukierunkowanymi molekularnie przeciwko VEGF (tj. zgodnie z wnioskowanym wskazaniem): ewerolimus oraz aksytynib.

W ramach analiz wnioskodawca przeprowadził porównanie z ewerolimusem, aksytynibem oraz niwolumabem. Ze względu na fakt, że niwolumab nie jest obecnie refundowany we wnioskowanym wskazaniu, ale może stanowić potencjalny komparator dla wnioskowanej technologii medycznej, w niniejszej rekomendacji przedstawiono ogólne wyniki dotyczące tego porównania.

Opis wnioskowanego świadczenia

Kabozantynib (CAB), substancja czynna produktu leczniczego Cabometyx, hamuje liczne receptory kinaz tyrozynowych (RTK) związane ze wzrostem nowotworu i angiogenezą, patologiczną przebudową kości, opornością na leki i tworzeniem przerzutów nowotworu.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Cabometyx, wnioskowany lek zarejestrowany jest w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC, ang. *renal cell carcinoma*) u dorosłych pacjentów, u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF).

Wnioskowane wskazanie jest zbieżne ze wskazaniem rejestracyjnym.

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.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa CAB przeprowadzono w porównaniu z:

- ewerolimusem (EWE) w ramach porównania bezpośredniego na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego (RCT) (METEOR, opisane w 2 publikacjach).

Liczba pacjentów włączonych do badania wynosiła 658 osób, zaś mediana czasu obserwacji wynosiła 18,7 miesiąca. Zgodnie z oceną Cochrane badanie to cechuje pewne ryzyko błędu systematycznego, którego główną przyczyną jest brak zaślepienia.

- aksytynibem (AKS) w ramach metaanalizy sieciowej z wykorzystaniem dodatkowych komparatorów (sorafenibu oraz placebo). Do analizy włączono 4 badania RCT:
 - badanie AXIS -aksytynib vs sorafenib,
 - badanie Qin 2015 - aksytynib vs sorafenib,
 - badanie RECORD-1 - ewerolimus vs placebo,
 - TARGET- sorafenib vs placebo.

Liczba pacjentów włączonych do badań wynosiła 204-903 osób, zaś mediana okresu leczenia wynosiła, w zależności od badania i ramienia od 2,1 do 9,1 miesiąca. Zgodnie z oceną Cochrane, badania cechuje pewne ryzyko błędu systematycznego, którego głównymi przyczynami są: brak zaślepienia w badaniach AXIS i Qin 2015 oraz brak informacji na temat poprawnego ukrycia kodu randomizacji w badaniach RECORD-1 i TARGET.

- niwolumabem (NIVO) w ramach porównania pośredniego przez wspólny komparator ewerolimus na podstawie badania RCT (CheckMate 025).

Liczba pacjentów włączonych do badania wynosiła 811 osób, zaś okres obserwacji wyniósł 14 miesięcy. Zgodnie z oceną Cochrane badanie to cechuje wysokie ryzyko błędu związanego z brakiem zaślepienia.

Skuteczność

Porównanie bezpośrednie kabozantynib vs. ewerolimus

W badaniu METEOR raportowano różnice istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej technologii medycznej dla analizowanych punktów końcowych, obejmujących:

- wyższe 49% prawdopodobieństwo wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. *Progression-Free Survival*, PFS), HR (iloraz hazardów, ang. *hazard ratio*)=0,51 (95% CI: 0,41; 0,62);
- wyższe o 34% prawdopodobieństwo wydłużenia czasu przeżycia całkowitego (ang. *Overall Survival*, OS), HR=0,66 (95% CI: 0,53; 0,83);
- 6-krotnie wyższą szansę uzyskania obiektywnej oraz częściowej odpowiedzi na leczenie, OR (iloraz szans, ang. *Odds Ratio*) =6,02 (95% CI: 3,09; 11,71).

Brak istotnie statystycznych różnic odnotowano w zakresie:

- całkowitej odpowiedzi na leczenie;
- stabilizacji choroby;
- jakości życia.

Porównanie pośrednie kabozantynib vs. aksytynib

Wyniki porównania pośredniego wskazują na różnice istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej technologii medycznej dla analizowanych punktów końcowych, obejmujących:

- wyższe o 44% prawdopodobieństwo wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), HR=0,56 (95% CI: 0,36; 0,88) - wyniki uzyskane dla wszystkich pacjentów z badania AXIS oraz Qin 2015, bez uwzględnienia korekty cross-over w badaniu RE-CORD-1 oraz TARGET;
- wyższe o 46% prawdopodobieństwo wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), HR=0,54 (95% CI: 0,33; 0,85) - wyniki uzyskane w grupie pacjentów po nieskuteczności wcześniejszej terapii sunitynibem;
- ponad 2-krotnie większą szansę stabilizacji choroby, OR=2,28 (95% CI: 1,18; 4,47).

Brak istotnie statystycznych różnic odnotowano w zakresie:

- przeżycia całkowitego;
- odpowiedzi na leczenie.

Porównanie kabozantynib vs. niwolumab

Wyniki porównania pośredniego wskazują na różnice istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej technologii medycznej dla wyższego o 42% prawdopodobieństwa wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, HR= 0,58 (95% CI: 0,45; 0,75). W zakresie przeżycia całkowitego nie uzyskano różnic istotnych statystycznie.

Bezpieczeństwo

Porównanie bezpośrednie kabozantynib vs. ewerolimus

Istotnie statystycznie różnice na korzyść CAB w porównaniu z EWE uzyskano dla oceny bezpieczeństwa terapii zdarzeń występujących u >20% badanych, obejmujących mniejsze prawdopodobieństwo występowania:

- Kaszlu - niezależnie od stopnia nasilenia, OR= 0,50 (95% CI: 0,35; 0,71), co oznacza 50% mniejszą szansę wystąpienia tego zdarzenia przy stosowaniu CAB;
- Anemii:
 - 3 i 4 stopień nasilenia, OR = 0,31 (95% CI: 0,18; 0,54), co oznacza 69% mniejszą szansę wystąpienia zdarzenia przy stosowaniu CAB;
 - niezależnie od stopnia nasilenia, OR= 0,35 (95% CI: 0,25; 0,50), co oznacza 65% mniejszą szansę wystąpienia zdarzenia przy stosowaniu CAB;
- Obrzęku obwodowego:
 - 3 i 4 stopień nasilenia, OR= 0,13 (95% CI: 0;03; 0;65), co oznacza 87% mniejszą szansę wystąpienia zdarzenia przy stosowaniu CAB;
 - niezależnie od stopnia nasilenia, OR=0,43 (95% CI: 0,28; 0,66), co oznacza 57% mniejszą szansę wystąpienia zdarzenia przy stosowaniu CAB;
- Wysypki - niezależnie od stopnia nasilenia, OR=0,47 (95% CI: 0,32; 0,69), co oznacza 53% szansę wystąpienia tego zdarzenia przy stosowaniu CAB.

Istotnie statystycznie różnice na niekorzyść CAB w porównaniu z EWE uzyskano dla oceny bezpieczeństwa terapii zdarzeń występujących u >20% badanych, obejmujących wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia:

- Biegunki:
 - 3 i 4 stopień nasilenia, OR=6,72 (95% CI: 2,98; 15,17), co wskazuje na ponad 6-krotnie większą szansę wystąpienia zdarzenia przy stosowaniu CAB;
 - niezależnie od stopnia nasilenia, OR=7,59 (95% CI: 5,36; 10,75), co wskazuje na ponad 7-krotnie większą szansę wystąpienia zdarzenia przy stosowaniu CAB;
- Zmęczenia - niezależnie od stopnia nasilenia, OR = 1,56 (95% CI: 1,15; 2,13), co wskazuje na ponad 1-krotnie większą szansę wystąpienia zdarzenia przy stosowaniu CAB,
- Nudności:
 - 3 i 4 stopień nasilenia, OR = 15,24 (95% CI: 2,00; 116,04), co wskazuje na ponad 15-krotnie większą szansę wystąpienia zdarzenia przy stosowaniu CAB;
 - niezależnie od stopnia nasilenia, OR = 2,70 (95% CI: 1,95; 3,73), co wskazuje na ponad 2-krotnie większą szansę wystąpienia zdarzenia przy stosowaniu CAB;
- Zmniejszenia apetytu - niezależnie od stopnia nasilenia, OR=1,63 (95% CI: 1,19; 2,23), co wskazuje na ponad 1-krotnie większą szansę wystąpienia zdarzenia przy stosowaniu CAB;
- Erytrodyzestezji dłoniowo – podeszwowej:
 - 3 i 4 stopień nasilenia, OR=9,44 (95% CI: 2,84; 31,45), co wskazuje na ponad 9-krotnie większą szansę wystąpienia zdarzenia przy stosowaniu CAB;
 - niezależnie od stopnia nasilenia, OR=11,98 (95% CI: 7,18; 19,99), co wskazuje na ponad 11-krotnie większą szansę wystąpienia zdarzenia przy stosowaniu CAB;
- Wymiotów - niezależnie od stopnia nasilenia, OR=3,03 (95% CI: 2,07; 4,45), co wskazuje na ponad 3-krotnie większą szansę wystąpienia zdarzenia przy stosowaniu CAB;
- Zmniejszenia masy ciała:
 - 3 i 4 stopień nasilenia, OR=7,37 (95% CI: 1;98; 27;44), co wskazuje na ponad 7-krotnie większą szansę wystąpienia zdarzenia przy stosowaniu CAB;

- niezależnie od stopnia nasilenia, OR= 3,50 (95% CI: 2,36; 5,20), co wskazuje na ponad 3-krotnie większą szansę wystąpienia zdarzenia przy stosowaniu CAB;
- Zaparć - niezależnie od stopnia nasilenia, OR=1,48 (95% CI: 1,03; 2,13), co wskazuje na ponad 1-krotnie większą szansę wystąpienia zdarzenia przy stosowaniu CAB;
- Zaburzeń smaku - niezależnie od stopnia nasilenia, OR=3,10 (95% CI: 1,97; 4,88), co wskazuje na ponad 3-krotnie większą szansę wystąpienia zdarzenia przy stosowaniu CAB;
- Niedoczynności tarczycy - niezależnie od stopnia nasilenia, OR=47,69 (95% CI: 11,60; 196,03) co wskazuje na ponad 47-krotnie większą szansę wystąpienia zdarzenia przy stosowaniu CAB;
- Nadciśnienia tętniczego:
 - 3 i 4 stopień nasilenia, OR=4,49 (95% CI: 2,34; 8,61), co wskazuje na ponad 4-krotnie większą szansę wystąpienia zdarzenia przy stosowaniu CAB;
 - niezależnie od stopnia nasilenia, OR=6,65 (95% CI: 4,20; 10,52), co wskazuje na ponad 6-krotnie większą szansę wystąpienia zdarzenia przy stosowaniu CAB;
- Chrypki - niezależnie od stopnia nasilenia, OR=5,13 (95% CI: 2,91; 9,05), co wskazuje na ponad 5-krotnie większą szansę wystąpienia zdarzenia przy stosowaniu CAB.

Brak różnic istotnych statystycznie w zakresie bezpieczeństwa zanotowano dla:

- Zmęczenia w 3 i 4 stopniu nasilenia
- Zmniejszenia apetytu w 3 i 4 stopniu nasilenia
- Wymiotów w 3 i 4 stopniu nasilenia
- Niedoczynności tarczycy w 3 i 4 stopniu nasilenia
- Chrypki, kaszlu, duszności w 3 i 4 stopniu nasilenia
- Zaparć w 3 i 4 stopniu nasilenia
- Zaburzeń smaku w 3 i 4 stopniu nasilenia
- Zapalenia jamy ustnej
- Zapalenia błon śluzowych.

Do najczęściej raportowanych zdarzeń (wszystkie stopnie nasilenia) w badaniu METEOR należały:

- w przypadku grupy pacjentów stosujących kabozantynib: biegunka (75%), zmęczenie (59%) oraz nudności (52%),
- w przypadku grupy pacjentów stosujących ewerolimus: zmęczenie (48%) oraz anemia (39%).

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

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

Porównanie pośrednie (kabozantynib vs. aksytynib i kabozantynib vs. niwolumab)

W przypadku aksytynibu, najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: nadciśnienie, występujące u blisko 44% pacjentów, następnie podwyższone AST (35%), podwyższone ALT (34%) oraz zmęczenie (34%). Natomiast w przypadku niwolumabu (badanie CheckMate 025): zmęczenie (34%).

Dane z innych źródeł

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Cabometyx, najczęstsze poważne działania niepożądane związane z kabozantynibem to: ból brzucha (3%), wysięk opłucnowy (3%), biegunka (2%) i nudności (2%). Najczęstsze działania niepożądane dowolnego stopnia (występujące u co najmniej 25% pacjentów) obejmowały: biegunkę (74%), zmęczenie (56%), nudności (50%), zmniejszenie łaknienia (46%), erytrodyzestezję dłoniowo-podeszwową (42%), nadciśnienie tętnicze (37%), wymioty (32%), zmniejszenie masy ciała (31%) i zaparcie (25%). Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopnia 1. lub 2.).

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

Na stronie internetowej Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) odnaleziono dokument z kwietnia 2016 r. dotyczący produktu leczniczego Cabometyx. Zgodnie z dokumentem najczęściej występujące działania niepożądane (występujące u $\geq 25\%$ pacjentów) to: biegunka, zmęczenie, mdłości, zmniejszenie apetytu, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, nadciśnienie, wymioty, zmniejszenie masy ciała, zaparcie. W dokumencie opisano także środki ostrożności dot. stosowania wnioskowanej technologii medycznej.

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

Skuteczność praktyczna

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca nie odnalazł badań dot. skuteczności praktycznej ocenianej technologii medycznej.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Porównanie CAB vs. EWE oparto o 1 badanie RCT bez zaślepienia, co może przekładać się na uzyskane wyniki. W przypadku porównania CAB vs. AKS nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących te technologie, zatem przeprowadzona została metaanaliza sieciowa, którą wykonano w oparciu o szereg dodatkowych komparatorów, co przekłada się na obniżoną wiarygodność (wynikającą z ograniczeń metody porównania), w związku z czym należy zachować ostrożność na etapie wnioskowania. W przypadku porównania CAB vs. NIVO przeprowadzono porównanie pośrednie przez wspólny komparator.
- W badaniu METEOR kryterium wykluczenia było wcześniejsze stosowanie inhibitorów mTOR, w tym temsyrolimusu. Biorąc pod uwagę, że w polskich warunkach temsyrolimus może być stosowany w I linii leczenia, potencjalnie przed kabozantynibem, brak jest danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa takiego schematu leczenia.

- Pacjenci z poszczególnych badań uwzględnionych w ramach analizy stosowali badane substancje czynne przez różny czas; zwłaszcza pacjenci z badania METEOR stosowali kabozantynib przez dłuższy czas (8,3 miesiący) względem pacjentów z grupy ewerolimusu (4,4 miesiący), co może wpływać na wyniki porównania.
- Brak możliwości przedstawienia statystyk w zakresie analizy bezpieczeństwa porównania pośredniego, ze względu na różnice w rodzaju raportowanych działań niepożądanych, tym samym nie jest możliwe porównanie profilu bezpieczeństwa kabozantynibu i aksytynibu.

Na niepewność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Badanie Qin 2015, CheckMate 025 oraz badanie METEOR są badaniami aktualnie będącymi toku, nie zakończono w nich obserwacji dotyczącej przeżycia całkowitego. Natomiast w przypadku badań RECORD-1 oraz TARGET, pacjenci z grupy stosującej placebo, u których nastąpiła progresja choroby potwierdzona przez niezależne recenzje radiologiczne, mogli przejść do grupy ewerolimusu/sorafenibu, co zaburza ocenę wpływu wnioskowanego leku na OS i wymaga zastosowania modeli statystycznych korygujących wpływ cross-over;
- Brak jest danych, które umożliwią przeprowadzenie porównania kabozantynibu z aksytynibem oraz niwolumabem w zakresie oceny jakości życia.
- Badanie Qin 2015, zostało przeprowadzone jedynie wśród pacjentów z Azji, co może nie przekładać się w pełni na wyniki uzyskiwane w populacji polskiej w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.
- W badaniach włączonych do porównania pośredniego w różny sposób definiowano stabilną chorobę:
 - w badaniu RECORD-1 jako chorobę, która pozostała na niezmiennym poziomie przez co najmniej 56 dni;
 - w badaniu TAR-GET jako chorobę, która pozostała na niezmiennym poziomie przez co najmniej 28 dni.
 - w badaniach AXIS oraz Qin 2015 wyodrębniono dwa przedziały czasowe dotyczące stabilizacji choroby: chorobę, która pozostała na niezmiennym poziomie ≥ 20 tygodni lub < 20 tygodni;

co wskazuje na dużą rozbieżność w czasie (28 dni vs 20 tyg. i więcej) i tym samym ogranicza możliwość wnioskowania w oparciu o przedstawione wyniki.

- Należy mieć na uwadze, że włączone do analizy klinicznej badanie METEOR nie odpowiada w pełni zapisom zawartym w zaproponowanym programie lekowym m.in. ze względu na:
 - Możliwość włączania do badania pacjentów po nieskuteczności 1 lub ≥ 2 wcześniej stosowanych terapii celowanych VEGF. Do PL włączani są natomiast pacjenci po niepowodzeniu pierwszej linii. W badaniu 29% pacjentów z grupy CAB i 30% z grupy EWE stosowało wcześniej więcej niż 1 schemat terapii antyangiogennej;
 - Możliwość kwalifikowania do badania pacjentów bez wykonanego zabiegu nefrektomii, natomiast do PL kwalifikowani mogą być tylko pacjenci po przeprowadzonym zabiegu. W badaniu 14% pacjentów w grupie CAB i 15% w grupie EWE nie miało przeprowadzonego zabiegu przed rozpoczęciem leczenia;
 - Do badania METEOR kwalifikowano pacjentów ze stanem sprawności wg skali Karnofsky'ego $\geq 70\%$; natomiast do wnioskowanego programu lekowego włączani są pacjenci ze stanem sprawności 80–100%, ponadto do badania kwalifikowano pacjentów z korzystną, pośrednią bądź niekorzystną kategorią rokowniczą wg MSKCC, natomiast do wnioskowanego programu lekowego włączani są jedynie pacjenci z korzystnym bądź

pośrednim rokowaniem; większość pacjentów z badania METEOR miała korzystne bądź pośrednie rokowanie wg MSKCC (87% z grupy kabozantynibu i 87% pacjentów z grupy ewerolimusu).

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

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.

Aktualny próg opłacalności wynosi 130 002 zł (3 x 43 334 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.

Ocenę efektywności kosztowej CAB przeprowadzono względem EWE oraz AKS, przy użyciu analizy kosztów-użyteczności w dożywotnim (30 lat) horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). W analizie uwzględniono koszty leków i ich podania, koszty monitorowania stanu pacjenta, działań niepożądanych i opieki paliatywnej.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie CAB w miejsce komparatorów jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztu-użyteczności (ICUR) wyniósł:

- Dla porównania CAB z EWE:
 - [redacted] przy uwzględnieniu proponowanego RSS,
 - 811 516 zł/QALY bez uwzględnienia RSS;
- Dla porównania CAB z AKS:
 - [redacted] przy uwzględnieniu proponowanego RSS,
 - 592 759 zł/QALY bez uwzględnienia RSS.
- Dla porównania CAB z NIVO:
 - przy uwzględnieniu proponowanego RSS terapia kabozatynibem jest terapią dominującą,
 - 311 845 zł/QALY bez uwzględnienia RSS;

W każdym z wariantów oszacowań dot. porównania z AKS i EWE oraz wariantu bez RSS dla porównania z NIVO wnioskowana technologia jest nieefektywna kosztowo (ICUR przekracza ustawowy próg opłacalności dla technologii medycznych).

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, wartość progowa ceny zbytu netto CAB, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

- 8 577 zł dla porównania z EWE,
- 9 658 zł dla porównania z AKS,
- 24 295 zł dla porównania z NIVO.

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

Ograniczenia analizy

Na niepewność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Ekstrapolacja danych z badania na dożywotni horyzont czasowy analizy (30-letni) może ograniczać wnioskowanie na temat efektywności kosztowej wnioskowanej technologii medycznej w długim okresie czasu.
- Głównym źródłem wartości użyteczności wykorzystanych w analizowanym modelu było badanie METEOR. Ostatni pomiar jakości życia w badaniu METEOR przeprowadzono po 30 dniach od podania ostatniej dawki badanego leku, w związku z czym krótki okres obserwacji pod względem oceny jakości życia po zaprzestaniu stosowania badanego leku może prowadzić do przeszacowania użyteczności pacjentów podczas progresji choroby. Parametr ten był testowany w ramach analizy wrażliwości.
- Dane dotyczące zużycia zasobów oraz kosztów leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, zaczerpnięto z opinii ekspertów klinicznych. W przypadku części niektórych parametrów wnioskodawca przyjął założenia własne. Należy zatem mieć na uwadze, że nie wszystkie koszty ujęte w modelu mogą pokrywać się z rzeczywistą praktyką kliniczną.
- W ramach analizy klinicznej dla porównania CAB vs. AKS przeprowadzono metaanalizę sieciową opartą na hazardzie względnym, tj. przyjmującą założenie o proporcjonalnym hazardzie dla każdej porównywanej pary komparatorów uwzględnionych w analizie. Z kolei analiza ekonomiczna zawierająca to porównanie oparta została o metaanalizę wykorzystującą krzywe parametryczne, co powoduje niespójność w podejściu analitycznym pomiędzy analizami.
- Porównanie CAB vs NIVO zostało uwzględnione mimo braku decyzji refundacyjnej dla niwolumabu, tym samym wydanie takiej decyzji może wpłynąć na zmianę kosztów terapii z zastosowaniem tego leku poprzez ustalenie innej urzędowej ceny zbytu oraz możliwe uwzględnienie instrumentu podziału ryzyka, co bezpośrednio wpłynie na wnioskowanie w oparciu o wyniki porównania.

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. 2015 poz. 345)

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.

W związku z przedstawieniem badań RCT dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad refundowanymi komparatorami nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

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 budżet płatnika publicznego przeprowadzono w 2 letnim horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ. Oszacowana liczebność populacji, która stosować będzie CAB po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej wynosi 117 i 228 osób w kolejnych latach finansowania.

Z perspektywy NFZ oszacowane wyniki inkrementalne w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej wyniosą:

- przy braku uwzględnienia RSS: 14,0 mln zł w I roku i ok. 41,6 mln zł w II roku refundacji,
- z uwzględnieniem RSS: [redacted] mln zł w I roku i [redacted] mln zł w II roku refundacji.

Wyniki analizy wrażliwości wykazały, że wydatki inkrementalne wyniosą:

- w wariancie minimalnym (populacja pacjentów na poziomie 92 i 172 osoby):
 - w I roku 10 934 956 zł/ [redacted] zł (bez RSS/z RSS),
 - w II roku 32 494 303 zł/ [redacted] zł (bez RSS/z RSS);
- w wariancie maksymalnym populacja pacjentów na poziomie 120 i 265 osób):
 - w I roku 14 385 022 zł/ [redacted] zł (bez RSS/z RSS),
 - w II roku 46 556 786 zł/ [redacted] zł (bez RSS/z RSS).

Ograniczenia analizy

Na niepewność wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ:

- Oszacowania dot. liczebności populacji, u której zastosowana może być wnioskowana technologia medyczna, oparte zostały o dane z Krajowego Rejestru Nowotworów, dane NFZ i opinie ekspertów. Ze względu na wieloetapowość procesu określenia liczby pacjentów szacunki te mogą nie odpowiadać w pełni rzeczywistej liczbie pacjentów stosujących terapię, zaś każde odchylenie przedstawionych oszacowań będzie wpływało na wysokość wydatków płatnika publicznego.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Należy zauważyć, że mimo propozycji RSS technologia nie jest efektywna kosztowo (ICUR przekracza ustawowy próg opłacalności kilkakrotnie). Dlatego też konieczna jest taka modyfikacja mechanizmu, która pozwoliłaby na osiągnięcie ICUR co najmniej na poziomie progu opłacalności.

Uwagi do zapisów programu lekowego

- W analizach wnioskodawcy wskazano, że do wnioskowanego programu lekowego włączani są pacjenci po zabiegu nefrektomii, jednak brak jest takiego zapisu we wnioskowanym programie lekowym.
- Do leczenia w ramach obecnie obowiązującego programu lekowego do II linii leczenia można kwalifikować tylko pacjentów z korzystnym i pośrednim rokowaniem wg skali MSKCC, w odniesieniu do kabozantynibu brak wzmianki o tej skali, wobec czego do proponowanego dla tego leku programu mogą kwalifikować się pacjenci bez względu na powyższe rokowanie. W przypadku objęcia go refundacją, będzie to jedyna terapia z grupy innowacyjnych dedykowana pacjentom z niekorzystnym rokowaniem leczonym w drugiej linii.
- Należy mieć także na uwadze rozbieżności pomiędzy zaproponowanym programem lekowym a badaniem włączonym do analizy klinicznej, które zostały opisane w ramach ograniczeń analizy klinicznej.

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 w ocenianych wskazaniach.

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

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązanie, w którym głównym źródłem oszczędności ma być w wprowadzenie na rynek leku generycznego zawierającego

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

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych (National Comprehensive Cancer Network - NCCN 2017, National Cancer Institute – NCI 2016, The European Association of Urology- EUA, 2016, European Society for Medical Oncology - ESMO, 2016, Alberta Health Services - AHS,2013, Polskie Towarzystwo

Onkologii Klinicznej - PTOK, 2013) wskazujących sposób postępowania w leczeniu zaawansowanego raka nerki.

W wytycznych NCCN, 2017, NCI, 2016, EUA, 2016, ESMO, 2016 wskazuje się kabozantynib jako opcję terapeutyczną w ramach II linii leczenia. W rekomendacji NCCN, 2017 wskazano, że kabozantynib powinien być poddany w pierwszej kolejności przed ewerolimusem. Natomiast wytyczne ESMO, 2016 wskazują, że zgodnie z wynikami z badań klinicznych kabozantynib ma lepsze działanie niż sunitynib, co sugeruje, iż w przyszłości może on zostać włączony jako standardowa forma leczenia guzów nerkowokomórkowych.

Wytyczne AHS, 2013, PTOK, 2013 nie odnoszą się do kabozantynibu. Należy jednak zaznaczyć, że zostały one wydane przed dopuszczeniem do obrotu wnioskowanej technologii medycznej.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono pozytywnych rekomendacji refundacyjnych. Odnaleziono natomiast 4 dokumenty, z których wynika, że:

- All Wales Medicines Strategy Group uważa, że wnioskowana technologia medyczna spełnia kryteria wyłączenia według oceny National Institute for Health and Care Excellence (rekomendacja negatywna).
- National Centre for Pharmacoeconomics zaleca przeprowadzić pełną analizę farmakoekonomiczną
- Brytyjski National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2017) i szkocki Scottish Medicines Consortium (SMC 2017) jest w trakcie przygotowywania oceny kabozantynibu stosowanego w populacji pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym.

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

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 28.03.2017. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.78.2017.18.IS, PLR.4600.79.2017.10.IS, PLR.4600.80.2017.11.IS), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Cabometyx, kabozantynib – tabletki, 60 mg tabl. Powł. 30 szt; kod EAN: 3582186003961, Cabometyx, kabozantynib – tabletki, 40 mg tabl. Powł. 30 szt; kod EAN: 3582186003954, Cabometyx, kabozantynib – tabletki, 20 mg tabl. Powł. 30 szt; kod EAN: 3582186003947, 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 2015 r., poz. 345), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości 55/2017 z dnia 29 maja 2017 roku w sprawie oceny leku Cabometyx (kabozantynib), kod EAN: 3582186003947, w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”, 56/2017 z dnia 29 maja 2017 roku w sprawie oceny leku Cabometyx (kabozantynib), kod EAN: 3582186003954, w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”, 57/2017 z dnia 29 maja 2017 roku w sprawie oceny leku Cabometyx (kabozantynib), kod EAN: 3582186003961, w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 55/2017 z dnia 29 maja 2017 roku w sprawie oceny leku Cabometyx (kabozantynib), kod EAN: 3582186003947, w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 56/2017 z dnia 29 maja 2017 roku w sprawie oceny leku Cabometyx (kabozantynib), kod EAN: 3582186003954, w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”

3. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 57/2017 z dnia 29 maja 2017 roku w sprawie oceny leku Cabometyx (kabozantynib), kod EAN: 3582186003961, w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”
4. Raport nr OT.4351.11.2017 Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Cabometyx, kabozantynib w ramach programu lekowego: „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”. Data ukończenia: 19.05.2017r.