



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Cabometyx (kabozantynib)
w ramach programu lekowego
„Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.44.2019

Data ukończenia: 9 października 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

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

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

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

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

Wykaz wybranych skrótów

ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHS	Alberta Health Services
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
CAB	kabozantynib
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EAU	European Association of Urology
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MSKCC	skala stopnia ryzyka niepomyślnego rokowania (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence

NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
PAZ	pazopanib
PKB	produkt krajowy brutto
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RCC	rak nerkowokomórkowy
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SUN	sunitynib
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TEM	temsirolimus
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku.....	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	9
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie.....	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji.....	12
3.2. Problem zdrowotny.....	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej.....	14
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	15
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	15
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych.....	17
3.5. Refundowane technologie medyczne	18
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	18
4. Ocena analizy klinicznej	19
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	19
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia.....	19
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania.....	20
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy.....	20
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	21
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	26
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	26
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	26
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	26
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	28
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł.....	31
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	31

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	31
4.3.	Komentarz Agencji	31
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	33
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	33
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	33
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	33
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	33
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	33
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	34
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	34
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	38
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	38
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	38
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	38
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	39
5.4.	Komentarz Agencji	39
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	40
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	40
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	40
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	41
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	41
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	43
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	43
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	43
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	44
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	45
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	46
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	47
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	50
11.	Kluczowe informacje i wnioski	51
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	53
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	54
14.	Źródła.....	55
15.	Załączniki.....	57

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 2.08.2019 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.4510.2018.16.PB
PLR.4600.4508.2018.13.PB
PLR.4600.4507.2018.13.PB

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Cabometyx, Cabozantinibum, tabletki powlekane, 40 mg, 30 tabl., EAN: 3582186003954
 - Cabometyx, Cabozantinibum, tabletki powlekane, 20 mg, 30 tabl., EAN: 3582186003947
 - Cabometyx, Cabozantinibum, tabletki powlekane, 60 mg, 30 tabl., EAN: 3582186003961
 - Wnioskowane wskazanie:
W ramach programu lekowego: „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”
-




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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Cabometyx, Cabozantinibum, tabletki powlekane, 40 mg, 30 tabl., EAN: 3582186003954 – 
 - Cabometyx, Cabozantinibum, tabletki powlekane, 20 mg, 30 tabl., EAN: 3582186003947 – 
 - Cabometyx, Cabozantinibum, tabletki powlekane, 60 mg, 30 tabl., EAN: 3582186003961 - 
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?



Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Ipsen Pharma

65 quai Georges Gorse

92100 Boulogne-Billancourt

Francja

Wnioskodawca

Ipsen Poland sp. z o.o.

Jana Pawła II 29

00-867 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 2.08.2019 r., znaki PLR.4600.4510.2018.16.PB, PLR.4600.4508.2018.13.PB, PLR.4600.4507.2018.13.PB (data wpływu do AOTMiT 2.08.2019 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Cabometyx, Cabozantinibum, tabletki powlekane, 40 mg, 30 tabl., EAN: 3582186003954
- Cabometyx, Cabozantinibum, tabletki powlekane, 20 mg, 30 tabl., EAN: 3582186003947
- Cabometyx, Cabozantinibum, tabletki powlekane, 60 mg, 30 tabl., EAN: 3582186003961

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 20.08.2019 r., znak OT.4331.44.2019.KD.10. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 10.09.2019 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Cabometyx (kabozantynib) w leczeniu zaawansowanego raka nerki, [REDAKTOWANE], Warszawa, 2018
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Cabometyx (kabozantynib) w leczeniu zaawansowanego raka nerki, [REDAKTOWANE], Warszawa, 2018
- Analiza ekonomiczna dla leku Cabometyx (kabozantynib) w leczeniu zaawansowanego raka nerki, [REDAKTOWANE], Warszawa, 2018
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Cabometyx (kabozantynib) w leczeniu zaawansowanego raka nerki, [REDAKTOWANE], Warszawa, 2018
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Cabometyx (kabozantynib) w leczeniu zaawansowanego raka nerki, [REDAKTOWANE], Warszawa, 2018

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Cabometyx, Cabozantin bum, tabletki powlekane, 40 mg, 30 tabl., EAN: 3582186003954 Cabometyx, Cabozantin bum, tabletki powlekane, 20 mg, 30 tabl., EAN: 3582186003947 Cabometyx, Cabozantin bum, tabletki powlekane, 60 mg, 30 tabl., EAN: 3582186003961
Kod ATC	L01XE26
Substancja czynna	kabozantynib
Wnioskowane wskazanie	I linia leczenia raka nerki (ICD-10 C64)
Dawkowanie	Zalecana dawka produktu CABOMETYX w RCC i HCC wynosi 60 mg raz na dobę. Leczenie należy kontynuować do czasu, w którym pacjent nie będzie już odnosił korzyści klinicznych z leczenia lub do momentu wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności. Postępowanie w razie podejrzanego działania niepożądanego produktu może wymagać czasowego przerwania podawania i (lub) zmniejszenia dawki produktu CABOMETYX. Jeśli konieczne jest zmniejszenie dawki, zaleca się zmniejszyć ją do 40 mg na dobę, a następnie do 20 mg na dobę. Przerwanie podawania zalecane jest w przypadku toksyczności stopnia 3. lub wyższego wg kryteriów CTCAE lub też nietolerowanej toksyczności stopnia 2. Zmniejszenie dawki zalecane jest w przypadku zdarzeń, które w razie przedłużającego się utrzymywania, mogłyby stać się poważne lub nietolerowane.
Droga podania	Doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Kabozantynib jest małą cząsteczką, która hamuje liczne receptory kinaz tyrozynowych (RTK) związane ze wzrostem nowotworu i angiogenezą, patologiczną przebudową kości, opornością na leki i tworzeniem przerzutów nowotworu. Kabozantynib był badany w kierunku działania hamującego wobec szeregu kinaz i został zidentyfikowany jako inhibitor receptorów MET (białka receptorowego czynnika wzrostu hepatocytów) oraz VEGF (czynnika wzrostu śródbłonka naczyń). Ponadto kabozantynib hamuje inne kinazy tyrozynowe, w tym receptor GAS6 (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, receptor czynnika komórek macierzystych (KIT), TRKB, fms-podobną kinazę tyrozynową 3 (FLT3) i TIE-2.

Wniosek dotyczy leku Cabometyx 20 mg, 40 mg, 60 mg w opakowaniach zawierających 30 tabletek w butelce. Zgodnie z informacją ze strony EMA dopuszczone do obrotu są również analogiczne dawki dostępne w blistrach po 28 tabletek w opakowaniu.

Źródło: ChPL Cabometyx

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	9.09.2016 r. (EMA)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<ul style="list-style-type: none"> • Rak nerkowokomórkowy (RCC) Produkt leczniczy CABOMETYX jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC): <ul style="list-style-type: none"> - u nieleczonych wcześniej dorosłych pacjentów z grupy pośredniego lub niekorzystnego ryzyka - u dorosłych pacjentów, u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na czynniki wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF). <ul style="list-style-type: none"> • Rak wątrobowokomórkowy (HCC) Produkt leczniczy CABOMETYX jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu raka wątrobowokomórkowego (HCC) u dorosłych uprzednio leczonych sorafenem.
Status leku sierocego	Nie

Warunki dopuszczenia do obrotu	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania</u> <p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)</u> <p>Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawiać:</p> <ul style="list-style-type: none"> • na żądanie Europejskiej Agencji Leków; • w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
---------------------------------------	--

Źródło: ChPL Cabometyx

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Cabometyx nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT we wskazaniu leczenia raka nerki (I linia). W roku 2017 Agencja wydała pozytywną rekomendację dotyczącą stosowania kabozantynibu w II linii leczenia raka nerki. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 55/2017, 56/2017 i 57/2017 z dnia 29 maja 2017 r.	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Cabometyx (kabozantynib) w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem wdrożenia instrumentu dzielenia ryzyka zapewniającego efektywność kosztową stosowania leku w Polsce. Rada nie akceptuje zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.</p> <p>Rada zwraca uwagę że w zapisach projektu programu lekowego brak jest jednoznacznego odniesienia się do skali MSKCC, co może skutkować niejednorodną kwalifikacją pacjentów do programu: tę część opisu programu należy uściślić. Jednocześnie, kryteria włączenia powinny być zawężone do chorych po nefrektomii lub z udokumentowanym brakiem możliwości wykonania nefrektomii.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania leku w II linii leczenia chorych na uogólnionego raka nerki oceniano w badaniu III fazy METEOR. Wyniki badania METEOR wskazują, że mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 7,4 miesiąca w grupie otrzymującej kabozantynib oraz 3,9 miesiąca w grupie ewerolimusu. W przypadku przeżycia całkowitego mediana przeżycia w grupie leczonej kabozantynibem wyniosła 21,4 miesięcy oraz 16,5 miesięcy w grupie leczonej ewerolimusem.</p>
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 33/2017 z dnia 6 czerwca 2017 r.	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych Cabometyx, kabozantyn b – tabletki, 60 mg tabl. powł. 30 szt; Cabometyx, kabozantynib – tabletki, 40 mg tabl. powł. 30 szt; Cabometyx, kabozantynib – tabletki, 20 mg tabl. powł. 30 szt; w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” pod warunkiem znaczącego obniżenia kosztów terapii.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>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.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Cabometyx, Cabozantinibum, tabletki powlekane, 40 mg, 30 tabl., EAN: 3582186003954 – [redacted] Cabometyx, Cabozantinibum, tabletki powlekane, 20 mg, 30 tabl., EAN: 3582186003947 – [redacted] Cabometyx, Cabozantinibum, tabletki powlekane, 60 mg, 30 tabl., EAN: 3582186003961 – [redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	[redacted]
Poziom odpłatności	[redacted]
Grupa limitowa	[redacted]
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Lek stosowany w ramach programu lekowego: „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[redacted]

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Lek, zgodnie z wnioskiem ma być dostępny w ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” jako kolejna z opcji terapeutycznych w I linii leczenia. Analizowana technologia byłaby kwalifikowana do istniejącej grupy limitowej 1175.0, w której aktualnie refundowany jest tylko kabozantynib.

Wskazanie jest zgodne z przedłożonymi przez wnioskodawcę analizami. Analitycy nie zgłaszają uwag względem RSS, kategorii refundacyjnej i poziomu odpłatności.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja problemu zdrowotnego

ICD-10: C64 – Rak nerki

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.

Źródło: Szczeklik 2016

Klasyfikacja

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

Tabela 6. Podział i charakterystyka nowotworów nerkowokomórkowych

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

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

Źródło: PTOK 2013

Ocena zaawansowania

Tabela 7. Klasyfikacje zaawansowania klinicznego RCC według sytemu TNM

T	Guz pierwotny
TX	Nie można ocenić guza pierwotnego
T0	Nie stwierdza się guza pierwotnego
T1	Guz o największym wymiarze ≤ 7 cm, ograniczony do nerki
T1a	Guz o największym wymiarze ≤ 4 cm, ograniczony do nerki
T1b	Guz o największym wymiarze > 4 cm i ≤ 7 cm, ograniczony do nerki
T2	Guz o największym wymiarze > 7 cm, ograniczony do nerki
T2a	Guz o największym wymiarze > 7 cm i ≤ 10 cm, ograniczony do nerki
T2b	Guz o największym wymiarze > 10 cm, ograniczony do nerki

T3	Guz wrasta w duże naczynia żyłne lub nacieka tkanki około-nerkowe; nie ma nacieku nadnercza po stronie zajętej nerki i przekraczania powięzi Geroty
T3a	Guz z makroskopowo stwierdzanym zajęciem światła żyły nerkowej lub jej dużych dopływów segmentalnych (zawierających w ścianie mięśniówkę) albo naciekający tkankę tłuszczową około-nerkową i/lub zatoki nerki, ale bez przekraczania powięzi Geroty
T3b	Nowotwór z makroskopowo stwierdzanym zajęciem światła żyły głównej dolnej poniżej przepony
T3c	Nowotwór z makroskopowo stwierdzanym zajęciem światła żyły głównej dolnej powyżej przepony lub naciekający jej ścianę
T4	Nowotwór naciekający poza powięź Geroty, w tym z zajęciem „przez ciągłość” nadnercza po stronie zajętej nerki
N	Regionalne węzły chłonne
NX	Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
N0	Nie stwierdza się przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych \
N1	Przerzut w pojedynczym regionalnym węzle chłonnym
N2	Przerzuty w > 1 węzle chłonnym
M	Przerzuty odległe
M0	Nie stwierdza się przerzutów odległych
M1	Obecny przerzut odległy

Źródło: PTOK 2013

Tabela 8. Stopnie zaawansowania klinicznego TNM raka nerkowokomórkowego

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

Źródło: PTOK 2013

Epidemiologia

Rak nerkowokomórkowy stanowi 2–3% nowotworów złośliwych. Jego największą częstość odnotowuje się w Europie Zachodniej i w Stanach Zjednoczonych. Rak nerkowokomórkowy jest najczęstszym typem łitego nowotworu (ok. 90% wszystkich nowotworów złośliwych nerki). Wśród chorych dominują mężczyźni, a szczyt zachorowań obserwuje się między 60 a 70 rokiem życia. Według Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2016 roku w Polsce odnotowano 5134 nowych zachorowań (3134 u mężczyzn i 2000 u kobiet) i 2637 zgonów (odpowiednio, 1682 i 955) spowodowanych RCC.

Źródło: Szczeklik 2016, PTOK 2013

Tabela 9. Zachorowalność na nowotwory nerki w Polsce w latach 1990-2016. Dane KRN

Płeć	1990	1995	2000	2005	2010	2013	2014	2015	2016
Mężczyźni	1511	2041	2162	2260	2736	3111	2987	3154	3134
Kobiety	1082	1409	1462	1479	1908	2032	1934	1923	2000
Ogółem	2593	3450	3624	3739	4644	5143	4921	5077	5134

Tabela 10. Umieralność na nowotwory nerki w Polsce w latach 1990-2016. Dane KRN

Płeć	1990	2000	2010	2013	2014	2015	2016
Mężczyźni	1263	1416	1574	1611	1591	1704	1682
Kobiety	696	840	954	937	934	975	955
Ogółem	1959	2256	2528	2548	2525	2679	2637

Źródło: Szczeklik 2016, PTOK 2013

Etiologia i patogeneza

Przeważającą większość RCC stanowią raki sporadyczne — tylko około 5% jest uwarunkowanych genetycznie jako składnik dziedzicznych zespołów (m.in. zespołu von Hippel-Lindau, zespołu dziedzicznego brodawkowego RCC). Najważniejszymi czynnikami rozwoju ryzyka raka nerkowokomórkowego są:

- palenie tytoniu,
- narażenie zawodowe na substancje chemiczne (zwłaszcza kadm, benzynę i inne produkty ropopochodne oraz azbest),

- otyłość,
- cukrzyca,
- nadciśnienie tętnicze,
- ekspozycja na leki cytotoksyczne i nefrotoksyczne,
- nabyta torbielowatość nerek u chorych leczonych dializami z powodu schyłkowej niewydolności nerek,
- napromienianie miednicy.

Źródło: M.Mysłiwiec Nefrologia, Szczeklik 2016.

Rokowanie

Na rokowanie u chorych na RCC wpływają czynniki:

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

Stopień ryzyka niepomyślnego rokowania ustala się wg skali MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center). Skala MSKCC uwzględnia 5 czynników złego rokowania: 1) ocena w skali Karnofsky'ego < 80%; 2) brak wcześniejszej nefrektomii; 3) niedokrwistość; 4) aktywność dehydrogenazy kwasu mlekowego (LDH) w surowicy 1,5 x > normy; 5) skorygowane stężenie wapnia w surowicy > 10 mg/dl.

W zależności od liczby czynników chorego kwalifikuje się go do jednej z 3 kategorii prognostycznych: korzystnego (0 czynników), pośredniego (1-2 czynniki) i niekorzystnego (≥3 czynników) rokowania.

Tabela 11. Kategorie rokownicze według MSKCC

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

Źródło: PTOK 2013, Szczeklik 2016

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

Źródło: ESMO 2016

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Ekspert	Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski – Konsultant Krajowy z dziedziny onkologii medycznej	Rak nerkowo – komórkowy z przeważającym komponentem raka jasnokomórkowego (>50% utkania)	-	Okolo 1600 chorych (rak jasnokomórkowy – okolo 80% wszystkich przypadków raka nerkowo – komórkowego, kategoria rokowania pośredniego i niekorzystnego – okolo 80%, stadium zaawansowane – okolo 50%)	Określenie zależy od chorobowości – liczba chorych z potencjalnymi wskazaniami po uwzględnieniu zapisów proponowanego programu wynosi okolo 2000.	Oszacowanie własne

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- National Institute for Health and Care Excellence, (<https://www.nice.org.uk/guidance>);
- National Guideline Clearinghouse przy Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (www.guideline.gov);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk>);
- Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>);
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK (www.ptok.pl)
- National Comprehensive Cancer Network, NCCN (www.nccn.org)
- European Society for Medical Oncology, ESMO (www.esmo.org)
- European Association of Urology, EAU (www.uroweb.org)
- Alberta Health Services, AHS (www.albertahealthservices.ca)
- Spanish Society of Medical Oncology, SEOM

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 02.10.2019 r. W wyniku wyszukiwania na powyższych stronach odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych dotyczących wnioskowanego wskazania. W najnowszych rekomendacjach, tj. ESMO 2019, NCCN 2020 oraz EAU 2019 rekomendują kabozantynib w I linii leczenia raka nerki w populacji z umiarkowanym i niekorzystnym rokowaniem. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje		
NCCN, 2020 USA	<p>W przypadku kiedy rak nerkowokomórkowy jest w IV stadium zaawansowania, pacjentom, u których nastąpił nawrót choroby lub nowotwór jest nieoperacyjny zaleca się stosowanie następujących leków:</p> <p>W pierwszej linii leczenia:</p> <table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top;"> <p>Pacjenci z <u>korzystnym ryzykiem</u> wg kategorii rokowniczej MSKCC:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Preferowane schematy: <ul style="list-style-type: none"> - aksytynib + pembrolizumab - pazopanib - sunityn b ▪ Inne zalecane schematy: <ul style="list-style-type: none"> - ipilimumab + niwolumab - kabozantynib (kat. 2B) - aksytynib + awelumab ▪ Przy spełnieniu określonych warunków: <ul style="list-style-type: none"> - aktywny nadzór - aksytynib (kat. 2B) - wysokodawkowa interleukina - 2 </td> <td style="vertical-align: top;"> <p>Pacjenci z <u>umiarkowanym i niekorzystnym ryzykiem</u> wg kategorii rokowniczej MSKCC:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Preferowane schematy: <ul style="list-style-type: none"> - kabozantynib - aksytynib + pembrolizumab (kat. 1) - ipilimumab + niwolumab (kat. 1) ▪ Inne zalecane schematy: <ul style="list-style-type: none"> - pazopan b - sunitynib - aksytynib + awelumab ▪ Przy spełnieniu określonych warunków: <ul style="list-style-type: none"> - temsylolimus - aksytynib (kat. 2B) - wysokodawkowa interleukina - 2 </td> </tr> </table> <p><i>NCCN nadaje kategorie doniesieniom naukowym: kategoria 1 - oparta na badaniach o wysokiej wiarygodności- NCCN uznaje, że interwencja jest właściwa, kategoria 2A – oparta na badaniach o niższej wiarygodności – NCCN uznaje, że interwencja jest właściwa, kategoria 2B – oparta na badaniach o niższej wiarygodności – NCCN uznaje, że interwencja jest w stosunkowo właściwe kategoria 3 – oparte na badaniach o jakiegokolwiek wiarygodności – NCCN nie uznaje interwencji za właściwą Rekomendacje są wydawane na podstawie dowodów o kategorii co najmniej 2A.</i></p>	<p>Pacjenci z <u>korzystnym ryzykiem</u> wg kategorii rokowniczej MSKCC:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Preferowane schematy: <ul style="list-style-type: none"> - aksytynib + pembrolizumab - pazopanib - sunityn b ▪ Inne zalecane schematy: <ul style="list-style-type: none"> - ipilimumab + niwolumab - kabozantynib (kat. 2B) - aksytynib + awelumab ▪ Przy spełnieniu określonych warunków: <ul style="list-style-type: none"> - aktywny nadzór - aksytynib (kat. 2B) - wysokodawkowa interleukina - 2 	<p>Pacjenci z <u>umiarkowanym i niekorzystnym ryzykiem</u> wg kategorii rokowniczej MSKCC:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Preferowane schematy: <ul style="list-style-type: none"> - kabozantynib - aksytynib + pembrolizumab (kat. 1) - ipilimumab + niwolumab (kat. 1) ▪ Inne zalecane schematy: <ul style="list-style-type: none"> - pazopan b - sunitynib - aksytynib + awelumab ▪ Przy spełnieniu określonych warunków: <ul style="list-style-type: none"> - temsylolimus - aksytynib (kat. 2B) - wysokodawkowa interleukina - 2
<p>Pacjenci z <u>korzystnym ryzykiem</u> wg kategorii rokowniczej MSKCC:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Preferowane schematy: <ul style="list-style-type: none"> - aksytynib + pembrolizumab - pazopanib - sunityn b ▪ Inne zalecane schematy: <ul style="list-style-type: none"> - ipilimumab + niwolumab - kabozantynib (kat. 2B) - aksytynib + awelumab ▪ Przy spełnieniu określonych warunków: <ul style="list-style-type: none"> - aktywny nadzór - aksytynib (kat. 2B) - wysokodawkowa interleukina - 2 	<p>Pacjenci z <u>umiarkowanym i niekorzystnym ryzykiem</u> wg kategorii rokowniczej MSKCC:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Preferowane schematy: <ul style="list-style-type: none"> - kabozantynib - aksytynib + pembrolizumab (kat. 1) - ipilimumab + niwolumab (kat. 1) ▪ Inne zalecane schematy: <ul style="list-style-type: none"> - pazopan b - sunitynib - aksytynib + awelumab ▪ Przy spełnieniu określonych warunków: <ul style="list-style-type: none"> - temsylolimus - aksytynib (kat. 2B) - wysokodawkowa interleukina - 2 		
EAU, 2019 Europa	<p>Europejskie Stowarzyszenie Urologiczne nie rekomenduje zastosowania chemioterapii jako I linii leczenia w przypadku raka nerkowokomórkowego z przerzutami.</p> <p>Pierwsza linia leczenia:</p>		

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjenci z <u>korzystnym ryzykiem</u> wg kategorii rokowniczej IMDC: <ul style="list-style-type: none"> - sunitynib i pazopan b są rekomendowane w leczeniu chorych na zaawansowany/ dających przerzuty RCC (silne zalecenie) ▪ Pacjenci z <u>umiarkowanym i niekorzystnym ryzykiem</u> wg kategorii rokowniczej IMDC: <ul style="list-style-type: none"> - ipilimumab + niwolumab (silne zalecenie) - kabozatynib (słabe zalecenie) - sunitynib (słabe zalecenie) - pazopan b (słabe zalecenie) <p>W przypadku pacjentów słabo rokujących nie zaleca się stosowanie temsirolimusu (słabe zalecenie)</p>
<p>ESMO, 2019 Europa</p>	<p><u>Pierwsza linia leczenia dla pacjentów z korzystnym rokowaniem:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ sunitynib (IA) ▪ pazopan b (IA) ▪ bewacyzumab + IFN (IA) ▪ tiwozanib (IIA) <p>Opcjonalnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ wysokodawkowa interleukina 2 (IIIB) ▪ bewacizumab + niska dawka interleukiny 2 (IIIB) <p><u>Pierwsza linia leczenia dla pacjentów z umiarkowanym rokowaniem:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ niwolumab + impilimumab (IA) <p>Opcjonalnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ kabozatynib (IIA) ▪ sunitynib (IB) ▪ pazopan b (IB) ▪ bewacyzumab + IFN (IIC) ▪ tiwozanib (IIB) <p><u>Pierwsza linia leczenia dla pacjentów ze słabym rokowaniem:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ niwolumab + impilimumab (IA) <p>Opcjonalnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ kabozatynib (IIB) ▪ sunitynib (IIC) ▪ pazopan b (IC) ▪ temsirolimus (IC) <p><i>Siła dowodów:</i> <i>Poziom dowodów</i> I – dowody pochodzą z co najmniej jednego dużego, randomizowanego badania kontrolowanego, o dobrej jakości metodologicznej lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań klinicznych bez heterogeniczności II – małe randomizowane badania lub większe badania randomizowane z podejrzeniem lub metaanaliza takich badań lub metaanaliza badań o dużej heterogeniczności III – prospektywne badania kohortowe IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów</p> <p><i>Stopień rekomendacji</i> A – silne dowody świadczące o skuteczności i bezpieczeństwie ocenianego postępowania wraz ze znacznymi korzyściami klinicznymi – postępowanie silnie rekomendowane B – silne lub umiarkowane dowody świadczące o skuteczności i bezpieczeństwie ocenianego postępowania, nie mniej jednak, z ograniczoną korzyścią kliniczną – postępowanie generalnie rekomendowane C – niewystarczające dowody do określenia skuteczności i bezpieczeństwa ocenianego postępowania lub też dowody wskazują na korzyści nieprzewyższające ryzyka lub negatywnych skutków stosowania ocenianego postępowania – postępowanie opcjonalne D – umiarkowane dowody zaprzeczające skuteczności i bezpieczeństwu ocenianego postępowania lub umiarkowane dowody świadczące o efektach odwrotnych do oczekiwanych – generalnie postępowanie takie nie jest rekomendowane E – silne dowody zaprzeczające skuteczności i bezpieczeństwu ocenianego postępowania lub silne dowody świadczące o efektach zdrowotnych odwrotnych do oczekiwanych – postępowanie takie nigdy nie będzie rekomendowane</p>
<p>AHS, 2017 Kanada</p>	<p>Wskazania do leczenia pacjentów z zdiagnozowanym RCC w stadium zaawansowania T1-3, N0.</p> <p>Pierwsza linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Aktywny nadzór</u> obejmujący: biopsje powtarzane co 6 miesięcy, w celu kontroli stanu guza. ▪ <u>Interwencja chirurgiczna:</u> częściowa nefrektomia. Jeśli nie można wykonać nefrektomii częściowej, należy wykonać nefrektomie laparoskopowo, lub rozważyć otwartą operację nefrektomii. ▪ <u>Terapie mało inwazyjne:</u> dla leczenia głównie guzów RCC w stadium zaawansowania T1a rekomenduje się ablację za pomocą fal radiowych (RFA) lub krioablację. <p>Wskazania do leczenia pacjentów z zdiagnozowanym RCC w stadium zaawansowania T4, N1-2, M</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Pierwsza linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sunitynib – w leczeniu nowotworu RCC dającego przerzuty (na podstawie danych z badania klinicznego III fazy). ▪ Temsirolimus – w leczeniu nowotworu RCC dającego przerzuty u pacjentów słabo rokujących (na podstawie wyników badań III fazy). ▪ Pazopan b – w leczeniu nowotworu RCC dającego przerzuty (na podstawie danych z badania klinicznego III fazy) u pacjentów, którzy nie tolerują sunitynibu.
PTOK, 2013 Polska	<p>I linia leczenia: Korzystne rokowanie i przerzuty ograniczone do płuc, rak jasnokomórkowy lub nowotwór z przeważającym komponentem jasnokomórkowym po nefrektomii: <ul style="list-style-type: none"> ▪ immunoterapia cytokinami (interferon α); Rokowanie korzystne i pośrednie, rak jasnokomórkowy lub nowotwór z przeważającym komponentem jasnokomórkowym po nefrektomii: <ul style="list-style-type: none"> ▪ można rozważyć zastosowanie sunityn bu lub pazopan bu; bewacyzumab skojarzony z interferonem, mimo opóźnienia wystąpienia progresji, nie wpływa na wydłużenie czasu przeżycia chorych w porównaniu z immunoterapią; Rokowanie niekorzystne, różne typy histologiczne RCC: <ul style="list-style-type: none"> ▪ temsirolimus jest jedynym lekiem o udowodnionej skuteczności w grupie niekorzystnego rokowania. </p>
SEOM, 2017 (Hiszpania)	<p>Pierwsza linia leczenia dla pacjentów z korzystnym lub umiarkowanym rokowaniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ sunitynib (IA) ▪ pazopan b (IA) <p>Pierwsza linia leczenia dla pacjentów ze słabym rokowaniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ temsirolimus (IA) ▪ sunitynib (IIIB) ▪ pazopan b (IIIB)

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Otrzymało 1 odpowiedź, które przedstawiono w tabeli poniżej.

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

Ekspert	Prof. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy z dziedziny onkologii klinicznej
Leki możliwe do zastosowania	Kategoria rokowania pośredniego: – sunitynib lub pazopanib Kategoria rokowania niekorzystnego: – temsirolimus
Rekomendowane przez wytyczne kliniczne	j.w.
Stosowane aktualnie w Polsce	j.w.

Tabela 14. Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie

Ekspert	Prof. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy z dziedziny onkologii klinicznej
Istotny klinicznie punkt końcowy	Czas przeżycia wolnego od progresji choroby
Minimalna różnica odczuwana przez chorego	3 miesiące

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 września 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są: aksytynib, kabozantynib, ewerolimus, niwolumab, pazopanib, sorafenib, sunitynib, temsyrolimus. Dostępność poszczególnych leków jest ograniczona przez kryteria włączenia do obowiązującego programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64).”

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

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

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
sunitynib pazopan b temsyrolimus	Substancje obecnie stosowane w pierwszej linii leczenia raka nerki w ramach programu lekowego, refundowane ze środków publicznych i zalecane w wytycznych klinicznych.	Wybór komparatorów Agencja uznaje za zasadne.

Wybrane przez wnioskodawcę komparatory są dostępne w ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”, w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej farmakologicznie. Wybór potwierdzają także najnowsze rekomendacje kliniczne oraz opinie ekspertów. Komparatory przyjęte dla AKL, AE i AWB są spójne.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Zgodnie ze wskazaniem wnioskodawcy celem analizy klinicznej produktu leczniczego Cabometyx jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kabozantynibu w leczeniu dorosłych, wcześniej nieleczonych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym w porównaniu do sunitynibu, pazopanibu i temsirolimusu.

W tabelach poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia badań w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy.

Tabela 16. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli, nieleczeni wcześniej pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym.	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci, u których stosowano wcześniej terapię dotyczącą leczenia raka nerkowokomórkowego. Badania na zdrowych ochotnikach. 	Brak uwag.
Interwencja	Kabozatynib	Kabozatynib stosowany w innej dawce niż dopuszczona w ramach wnioskowanego programu lekowego.	Brak uwag.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> Temsirolimus Sunitynib Pazopan b Inne komparatory pozwalające na porównanie pośrednie 	<ul style="list-style-type: none"> Komparatory niepozwalające na porównanie pośrednie. Dawkowanie zdefiniowanych komparatorów niezgodne z ChPL 	Zasadny wybór komparatorów, zgodny z aktualnymi zapisami programu lekowego B.10. Brak uwag.
Punkty końcowe	<p>Spełnienie minimum jednego z poniżej określonych punktów końcowych.</p> <p>Skuteczność leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> PFS – przeżycie wolne od progresji; OS – przeżycie całkowite; OR – odpowiedź; obiektywna PR – odpowiedź częściowa; CR – odpowiedź całkowita; choroba stabilna; choroba postępująca. <p>Bezpieczeństwo leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane. 	<ul style="list-style-type: none"> Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia. Raportowanie wyników w sposób niemożliwy do wykorzystania w ramach niniejszej analizy. 	Brak uwag.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Badania randomizowane z grupą kontrolną. Analizy post hoc badań włączonych do przeglądu. 	<ul style="list-style-type: none"> Badania jednoramienne Opisy przypadków Odpowiedzi/komentarze na badania Badania pogładowe Badania retrospektywne Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu Abstrakty konferencyjne badań włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż 	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
		uwzględnione w publikacjach pełnotekstowych (dane z publikacji pełnotekstowe traktowano jak nadrzędne) <ul style="list-style-type: none"> Analizy post hoc badań niewłączonych do niniejszego przeglądu/subpopulacji 	
Inne kryteria	Brak	Brak	Brak

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, badań efektywności praktycznej, przeglądów systematycznych i metaanaliz, dokonano przeszukania następujących baz danych: Pubmed (Medline), EMBASE oraz The Cochrane Library. Dodatkowo przeszukano: istniejące, niezależne raporty oceny technologii (raporty HTA), bibliografię prac przeglądowych i oryginalnych pod względem kontrolowanych badań klinicznych, referencje odnalezionych doniesień pierwotnych, wyszukiwarki internetowych, rejestrów badań klinicznych w systemach baz danych <http://www.clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu> oraz materiałów dostarczonych przez wnioskodawcę. W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeprowadzono 27.08.2018 r. Selekcji badań dokonywało dwóch niezależnych od siebie badaczy. W przypadku niezgodności między badaczami, dyskusje były prowadzone do czasu osiągnięcia konsensusu.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją:

- CABOSUN (Choueiri 2017), bezpośrednio porównujące kabozantynib z sunitynibem.

Wnioskodawca nie zidentyfikował badań bezpośrednio porównujących kabozantynib z temsirolimusem i pazopanibem, w związku z czym konieczne było wykonanie metaanalizy sieciowej z wykorzystaniem dodatkowych komparatorów: sorafenibu, interferonu alfa, interferonu alfa + bevacizumabu oraz placebo. W tym celu do analizy zostały włączone następujące badania:

- COMPARZ [Motzer 2013], PAZ vs SUN
- Motzer 2007, Motzer 2009, SUN vs INF alfa
- Sternberg 2010 [VEG105192], PAZ vs PLC
- Escudier 2009, SOR vs INF alfa
- AVOREN [Escudier 2007], BEV + INF alfa vs INF alfa
- TORAVA [Negier 2011], TEM + BEV vs SUN vs BEV + INF alfa
- SWITCH [Eichelberg 2015], SUN/SOR vs SOR-SUN
- TARGET [Negrier 2010], SOR vs PLC
- PISCES [Escudier 2014], SUN/PAZ vs PAZ - SUN
- RINI 2008, BEV + INF alfa vs INF alfa
- Global ARCC, TEM vs INF alfa

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 17. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Interwencja	Populacja	Punkty końcowe
CABOSUN [Choueiri 2017] <u>Zródło</u> <u>finansowania:</u> rant nr. U10CA180821 i U10CA180882. Kabozantynib został zapewniony przez Exelixis	Badanie prospektywne, randomizowane, II fazy, otwarte, wieloośrodkowe, równoległe Opis metody randomizacji: tak Zaslepienie: brak Klasyfikacja AOTMiT: IIA Liczba ośrodków: 490 ośrodków w USA Opis utraty chorych z badania: tak Okres obserwacji: Data odcięcia danych dla PFS 11 kwietnia 2016r. [Choueiri 2017] Obserwacje pacjentów co 6 miesięcy przez 5 lat po zakończeniu leczenia [dane z strony clinicaltrials.gov NCT01835158] Hipoteza badawcza: <i>superiority</i>	Interwencja: Kabozantynib doustnie 60 mg/dzień jednorazowo; Komparator: Sunitynib doustnie 50 mg/dzień; cykl: 4 tygodnie przyjmowania i 2 tygodnie przerwy.	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥ 18 lat; • Pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym lub przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym (nie podlegającym leczeniu chirurgicznemu lub radioterapii) z komponentem jasnokomórkowym; • Grupa pośredniego lub słabego ryzyka wg kryteriów IMDC; • Brak wcześniejszego leczenia systemowego; • Stopień sprawności wg ECOG mieszczący się w zakresie od 0 do 2 oraz prawidłowa czynność narządów i szpiku kostnego (brak niekontrolowanej poważnej choroby). Liczba pacjentów: N=157(ITT) Interwencja: n=79 Komparator: n=78	Pierwszorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie wolne od progresji Pozostałe (wybrane) punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite • Odpowiedź obiektywna • Bezpieczeństwo stosowania (zdarzenia niepożądane)
COMPARZ [Motzer 2013] <u>Zródło</u> <u>finansowania:</u> GlaxoSmithKline	Badanie 3. Fazy: prospektywne, randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe, równoległe Zaslepienie: nie Klasyfikacja AOTMiT: IIA Liczba ośrodków: 227 ośrodków w krajach Ameryki Północnej, Europie, Australii, Azji Opis utraty chorych z badania: tak Okres obserwacji: data odcięcia: maj 2012. Planowane zakończenie: marzec 2020 r. Hipoteza badawcza: <i>non-inferiority study</i>	Interwencja: pazopanib doustnie 800 mg/dzień jednorazowo; Komparator: sunitynib doustnie 50mg/dzień przez 4 tygodnie, a następnie 2 tygodnie przerwy	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥ 18 lat; • Pacjenci z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym z komponentem jasnokomórkowym; • Brak wcześniejszego leczenia systemowego; • Choroba mierzalna wg kryteriów RECIST; • Stan sprawności ≥ 70 w skali Karnofsky'ego. Liczba pacjentów: N=1110(ITT) Interwencja: n=557 Komparator: n=553	Pierwszorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie wolne od progresji Pozostałe (wybrane) punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite • Obiektywna odpowiedź na leczenie • Bezpieczeństwo stosowania (zdarzenia niepożądane) • Jakość życia zależna od zdrowia
AVOREN [Escudier 2007] <u>Zródło</u> <u>finansowania:</u> F. Hoffmann-La Roche	Badanie 3. Fazy: prospektywne, randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaslepienie, kontrolowane placebo Opis metody randomizacji: tak Zaslepienie: tak Klasyfikacja AOTMiT: IIA Liczba ośrodków: ośrodki na terenie Europy; brak danych dot. liczebności Opis utraty chorych z badania: tak Okres obserwacji: Data odcięcia 8 września 2006 r. Mediana czasu trwania obserwacji w grupie BEV + INT alfa 13,3 (025,6) miesięcy w grupie kontrolnej 12,8 (024,2) Hipoteza: <i>superiority</i>	Interwencja: Bevacizumab dożylnie 10mg/kg co 2 tygodnie + interferon-alfa 9 mln IU s.c., 3x/tydzień przez 4 tygodnie; Komparator: Interferon alfa w takim samym schemacie dawkowania.	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥ 18 lat; • Choroba mierzalna lub niemierzalna wg kryteriów RECIST; • Rak z przeważającym komponentem jasnokomórkowym (na podstawie rutynowej oceny histopatologii guza wg klasyfikacji [AJCC/UICC]); • Pacjenci po nefrektomii radykalnej lub częściowej; • Stan sprawności ≥ 70 wg skali Karnofsky'ego; • Prawidłowa czynność wątroby, układu krwiotwórczego i nerek; • Dopuszczalny tyko minimalny białkomocz ($\leq 0,5g$ białka/24h). Liczba pacjentów: N=649(ITT) Interwencja: n=327 Komparator: n=332	Pierwszorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite Pozostałe (wybrane) punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie wolne od progresji • Odpowiedź obiektywna na leczenie • Bezpieczeństwo stosowania (toksyczność)

Badanie	Metodyka	Interwencja	Populacja	Punkty końcowe
ESCUДИER 2009 Źródło finansowania: Bayer Healthcare Pharmaceuticals	Badanie 2. Fazy: prospektywne, randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe, cross-over, równoległe Opis metody randomizacji: tak Zaslepienie: nie Liczba ośrodków: 42 ośrodki na terenie Europy i Ameryki Północnej Opis utraty chorych z badania: tak Okres obserwacji: 28. czerwca 2005 r. do 30. września 2007 (około 140 przypadków PFS) Hipoteza: brak danych	Interwencja: sorafenib doustnie 400 mg 2×dziennie; Komparator: interferon alfa podskórnym 9 mln IU s.c. 3×tydzień	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> Wiek ≥ 18 lat; Pacjenci z nieresekcyjnym i/lub przerzutowym, mierzalnym i potwierdzonym rakiem nerkowokomórkowym z przeważającym komponentem jasnokomórkowym; Stopień sprawności wg ECOG ≤ 1; Przewidywane przeżycie ≥ 12 tygodni; Całkowite wycięcie chirurgiczne pierwotnego guza przy wstępnej diagnozie; Prawidłowa funkcja szp ku kostnego, wątroby i nerek. Liczba pacjentów: N=189(ITT) Interwencja: n=97 Komparator: n=92	Pierwszorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie wolne od progresji Bezpieczeństwo stosowania Kwestionariusz samooceny pacjentów
GLOBAL ARCC [Hudes 2007] Źródło finansowania: Pfizer	Badanie 3. Fazy: prospektywne, randomizowane, kontrolowane, otwarte, wieloośrodkowe, równoległe Opis metody randomizacji: tak Zaslepienie: nie Liczba ośrodków: 153 ośrodki w USA, Północnej Europie, Australii, Kanadzie, Azji, Wschodniej Europie, Afryce i Południowej Ameryce Opis utraty chorych z badania: tak Okres obserwacji: Mediana czasu leczenia INF 8 (1-124) tygodni. Mediana czasu leczenia TEM 17 (1-126) tygodni. Mediana czasu trwania leczenia INF + TEM wynosiła 15 (1-38) tygodni. Hipoteza: brak danych	Interwencja: temsirolimus 25 i.v.tygodniowo; Komparator: Interfeon alfa 3 mln IU (zwiększone do 18 mln IU s.c. 3×tydzień); temsirolimus 15mg/tydzień i.v. + 6 mln IU intereferonu alfa s.c 3×tydzień.	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z histologicznie potwierdzonym zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (stadium IV lub nawracająca choroba); Stan sprawności ≥ 60 w skali Karnofsky'ego; Brak wcześniejszego leczenia systemowego; Choroba mierzalna wg kryteriów RECIST; Prawidłowa funkcja szp ku kostnego, wątroby i nerek; Dopuszczenie pacjentów z historią przerzutów do mózgu oraz ze stabilnym stanem neurologicznym; Spełnienie co najmniej 3 z co najmniej 6 predyktorów krótkiego przeżycia. Liczba pacjentów: N=626(ITT) Interwencja: n=209 Komparator1: n=207 Komparator2: n=210	Pierwszorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite Pozostałe (wybrane) punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie wolne od progresji Obiektywna odpowiedź na leczenie
MOTZER 2007 Źródło finansowania: Pfizer	Badanie 3. Fazy: prospektywne, randomizowane, kontrolowane, otwarte, wieloośrodkowe, równoległe Opis metody randomizacji: tak Zaslepienie: nie Liczba ośrodków: 124 ośrodki w Ameryce Północnej, Europie Opis utraty chorych z badania: tak Okres obserwacji: Data odcięcia 15 listopada 2005. Mediana czasu leczenia 6 m-cy w grupie SUN i 4 m-ce) w grupie INF Hipoteza: <i>superiority</i>	Interwencja: sunitynib 50mg/dzień p.o. przez 4 tygodnie i 2 tygodnie przerwy od leczenia do progresji lub niekaceptowalnej toksyczności Komparator: INF alfa 3 mln IU w pierwszym tyg., 6 mln IU w drugim tyg., a następnie 9 mln IU 3 razy w tyg. (dni nie następujące po sobie), aż do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności.	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> Wiek ≥ 18 lat Pacjenci z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym z komponentem jasnokomórkowym; Choroba potwierdzona przez uczestniczące w badaniu ośrodki; Brak wcześniejszego leczenia systemowego; Stopień sprawności wg ECOG 0-1 oraz prawidłowa czynność narządów. Liczba pacjentów: N=750(ITT) Interwencja: n=375 Komparator: n=375	Pierwszorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie wolne od progresji Pozostałe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> Obiektywna odpowiedź na leczenie Przeżycie całkowite Bezpieczeństwo stosowania Kwestionariusz samooceny pacjentów
PISCES [Escudier 2014] Źródło finansowania badania:	Badanie 3. Fazy: prospektywne, randomizowane, podwójnie zaslepienie,	Interwencja: pazopanib 800 mg p.o. przez 10 tygodni, a następnie 50 mg	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> Wiek ≥ 18 lat; Pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub 	Pierwszorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> Preferencje pacjenta dotyczące przeprowadzonego

Badanie	Metodyka	Interwencja	Populacja	Punkty końcowe
Novartis	wieloośrodkowe, cross-over Opis metody randomizacji: tak Zasłepienie: tak Liczba ośrodków: 51 ośrodków w Ameryce Północnej, Europie Zachodniej i Południowej Opis utraty chorych z badania: tak Okres obserwacji: 20 tygodni Hipoteza: brak danych	sunitynibu p.o. przez 10 tygodni; Komparator: odwrotna kolejność.	przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym; <ul style="list-style-type: none"> • Brak wcześniejszego leczenia systemowego; • Stopień sprawności wg ECOG 0-1 oraz prawidłowa czynność wątroby, nerek, funkcja krzepnięcia krwi oraz prawidłowe wyniki badań hematologicznych; • Dopuszczenie pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym o typie niejednokomórkowym oraz chorobie niemierzalnej wg kryteriów RECIST. Liczba pacjentów: N=168(ITT) Interwencja: n=86 Komparator: n=82	leczenia sprawdzane przez kwestionariusz na końcu każdego z 2 okresów leczenia Pozostałe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> • Powody wyboru danej terapii przez pacjenta • Preferencje lekarza • Jakość życia zależna od zdrowia • Bezpieczeństwo stosowania
RINI 2008 <u>Źródło finansowania badania:</u> Genetech	Badanie 3. Fazy: prospektywne, randomizowane, otwarte, kontrolowane, wieloośrodkowe, równoległe Opis metody randomizacji: tak Zasłepienie: Liczba ośrodków: 493 ośrodki w Ameryce Północnej Opis utraty chorych z badania: tak Okres obserwacji: Mediana 3 (1-36) z cykli terapii IFN i mediana 6(1-38) cykli terapii bevacizumabem + IFN Hipoteza: <i>superiority</i>	Interwencja: Bevacizumab 10 mg/kg dożylnie co 2 tygodnie i interferon (9 mln IU podskórnie 3 x/tydzień) w 28 dniowych cyklach; Komparator: Interferon alfa w tym samym sposobie dawkowania w cyklu 28 kolejnych dni.	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥ 18 lat; • Pacjenci z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym z komponentem jasnokomórkowym; • Choroba potwierdzona przez lokalny przegląd patologiczny; • Brak wcześniejszego leczenia systemowego; • Stan sprawności ≥ 70 wg skali Karnofsky'ego; • Prawidłowa funkcja szpiku kostnego, wątroby i nerek. Liczba pacjentów: N=739(ITT) Interwencja: n=369 Komparator: n=363	Pierwszorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite Pozostałe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie wolne od progresji • Obiektywna odpowiedź na leczenie
STERNBERG 2010 [VEG105192] <u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline	Badanie 3. Fazy: prospektywne, randomizowane, podwójnie zasłepione, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe, równoległe Opis metody randomizacji: tak Zasłepienie: Liczba ośrodków: 100 ośrodków zlokalizowanych w Europie, Stanach Zjednoczonych, Ameryce Południowej, Azji i Australii Opis utraty chorych z badania: tak Okres obserwacji: Data odcięcia: 23 maja 2008r. Hipoteza: <i>superiority</i>	Interwencja: pazopanib 800 mg dziennie p.o. jednorazowo; Komparator: placebo o takim samym schemacie dawkowania.	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> • W badaniu początkowo włączano pacjentów z zaawansowanym i/lub przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym, którzy uczestniczyli we wcześniejszej systemowej terapii opartej na cytokinach. Protokół został następnie zmieniony w celu włączenia pacjentów wcześniej nieleczonych; • Histologicznie potwierdzony rak jasnokomórkowy lub z przewagą komponenty jasnokomórkowej; • Choroba mierzalna wg kryteriów RECIST; • Wiek ≥ 18 lat; • Stopień sprawności wg ECOG ≤ 1; • Prawidłowa czynność wątroby, nerek oraz prawidłowe wyniki badań hematologicznych. Liczba pacjentów: N=435(ITT) Interwencja: n=290 Komparator: n=145	Pierwszorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie wolne od progresji Pozostałe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite • Odpowiedź całkowita • Odpowiedź częściowa • Jakość życia zależna od zdrowia • Okres trwania odpowiedzi • Bezpieczeństwo stosowania
SWITCH [Eichelberg 2015] <u>Źródło finansowania:</u> Bayer Healthcare Pharmaceuticals	Badanie 3. Fazy: prospektywne, randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe, cross-over Opis metody randomizacji: tak Zasłepienie: nie	Interwencja: sorafenib 400 mg 2×dziennie p.o.; Komparator: sunitynib 50 mg dziennie (cykl 4 tygodni podawania leku i 2 tygodnie przerwy)	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> • Wiek w przedziale 18-85 lat; • Pacjenci z zaawansowanym/przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym (wszystkie typy histologiczne) niekwalifikującym się do terapii cytokinowej; 	Pierwszorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> • Całkowite PFS Pozostałe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> • OS • PFS • Okres między randomizacją, a

Badanie	Metodyka	Interwencja	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Liczba ośrodków: 19 ośrodków w Niemczech, Holandii i Austrii</p> <p>Opis utraty chorych z badania: tak</p> <p>Okres obserwacji: Data odcięcia: 15 sierpnia 2013r. Mediana czasu trwania obserwacji wynosiła 13 miesięcy</p> <p>Hipoteza: <i>non-inferiority</i></p>		<ul style="list-style-type: none"> • Brak wcześniejszego leczenia systemowego; • Stopień sprawności wg ECOG 0-1; • Jedna lub więcej mierzalna zmiana przez TK lub MRI zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi w przypadku guzów litych (RECIST 1.0) • Korzystny lub pośredni stopień ryzyka wg kategorii rokowniczej MSKCC; • Prawidłowa czynność szpiku kostnego, wątroby, nerek. <p>Liczba pacjentów: N=353(ITT) Interwencja: n=177 Komparator: n=176</p>	<p>potwierdzoną progresją w trakcie drugiej linii</p> <ul style="list-style-type: none"> • Czas niepowodzenia pierwszej linii leczenia określany od momentu randomizacji do momentu wystąpienia progresji, śmierci lub zaprzestania leczenia w wyn ku działań niepożądanych.
<p>TARGET [Negrier 2010] <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Bayer, Amgen</p>	<p>Badanie 3. Fazy: prospektywne, randomizowane, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe cross-over</p> <p>Opis metody randomizacji: nie</p> <p>Zaślepienie: tak</p> <p>Liczba ośrodków: 121 ośrodków w USA, Kanadzie, Hiszpanii, Włoszech, Francji, Niemczech</p> <p>Opis utraty chorych z badania: tak</p> <p>Okres obserwacji: Analiza PFS przeprowadzona została w lutym 2005 roku. Zaktualizowano deskryptywną analizę PFS w maju 2005</p> <p>Hipoteza: <i>superiority</i></p>	<p>Interwencja: sorafenib p.o. 400 mg 2×dziennie. Dozwolona modyfikacja dawki z powodu toksyczności.</p> <p>Komparator: placebo w takim samym schemacie dawkowania</p>	<p>Kryteria włączenia: Do badania zostali włączeni pacjenci po wcześniejszej terapii cytokinowej oraz pacjenci wcześniej nieleczeni spełniający następujące kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥ 18 lat; • Stopień sprawności wg ECOG mieszczący się w zakresie 0-2; • Korzystny lub pośredni stopień ryzyka wg kategorii rokowniczej MSKCC; • Histologicznie lub cytologicznie potwierdzony zaawansowany rak nerkowokomórkowy z co najmniej jednowymiarową mierzalną przez TK lub MRI zmianą; • Prawidłowa czynność wątroby <p>Liczba pacjentów: N=903(ITT) Interwencja: n=451 Komparator: n=452</p>	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite <p>Pozostałe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie wolne • od progresji • Odpowiedź częściowa • Stabilizacja choroby • Jakość życia zależna od zdrowia • Postępująca choroba • Odpowiedź całkowita • Bezpieczeństwo stosowania
<p>TORAVA [Negrier 2011] <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Centre Leon Berard</p>	<p>Badanie 2. Fazy: prospektywne, randomizowane, kontrolowane, otwarte, wieloośrodkowe, równoległe</p> <p>Opis metody randomizacji: tak</p> <p>Zaślepienie: nie</p> <p>Liczba ośrodków: 29 ośrodków we Francji</p> <p>Opis utraty chorych z badania: tak</p> <p>Okres obserwacji: 48 tygodni, mediana czasu obserwacji wynosiła 23,2 miesiąca</p> <p>Hipoteza: temsirolimus i bevacizumab w skojarzeniu powinny skutkować co najmniej 50% PFS po 48 tygodniach</p>	<p>Interwencja: Interferon alfa 9 mln IU 3 x/tydzień + bevacizumab 10 mg/kg co 2 tygodnie</p> <p>Komparator: Sunitnib 50 mg/dzień terapia przez 4 tygodnie i 2 tygodnie przerwy Bevacizumab 10 mg/kg co 2 tygodnie i temsirolimus 25 mg tygodniowo</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥ 18 lat; • Histologicznie potwierdzony przerzutowy rak nerkowokomórkowy dowolnego typu (z wykluczeniem raka brodawkowatego); • Stopień sprawności wg ECOG mieszczący się w zakresie 0-2; • Choroba mierzalna wg kryteriów RECIST; • Parametry czynności wątroby, nerek oraz wyniki badań hematologicznych w zakresie 1,5-2 × powyżej lub poniżej wartości normy; • Stężenie lipidów i glikemia wg wartości normy; • Prawidłowa czynność serca w ciągu 6 tygodni przed randomizacją; • Brak wcześniejszego leczenia systemowego. <p>Liczba pacjentów: N=171(ITT) Interwencja: n=41 Komparator 1: n=42 Komparator 2: n=88</p>	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie wolne od progresji (48 tygodni po leczeniu) <p>Pozostałe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi: skuteczność (ramy czasowe: co 12 tygodni przez 48 tygodni) • Czas trwania odpowiedzi • Toksyczność (ramy czasowe: w 2. tygodniu, w tygodniu 5-6 i co 5-6 tygodni w ciągu 48 tygodni) • Jakość życia • Przeżycie całkowite

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 3.3 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

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

Wyniki oceny jakości badania bezpośredniego CABOSUN i badań włączonych do metaanalizy sieciowej wg wnioskodawcy zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 18. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT wg zaleceń Cochrane

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
CABOSUN	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
COMPARZ	Niskie	Niskie	Nieznane	Niskie	Niskie	Niskie	Nieznane
AVOREN	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Escudier 2009	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Wysokie	Niskie	Wysokie
Global ARCC	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Motzer 2007	Niskie	Niskie	Wysokie	Niskie	Wysokie	Niskie	Wysokie
PISCES	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Wysokie	Niskie	Wysokie
RINI 2008	Niskie	Niskie	Niskie	Wysokie	Niskie	Wysokie	Wysokie
Sternberg 2010	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Wysokie	Niskie	Wysokie
SWITCH	Niskie	Niskie	Niskie	Nieznane	Niskie	Niskie	Nieznane
TARGET	Nieznane	Nieznane	Niskie	Nieznane	Niskie	Niskie	Nieznane
TORAVA	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Wysokie	Niskie	Wysokie

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- Badania Escudier 2009, Motzer 2007, PISCES, Rini 2008, Sternberg 2010 oraz TORAVA cechuje wysokie ryzyko błędu systematycznego, które związane jest z czynnikami takimi jak: brakiem zaślepienia badania i oceny efektów, zaadresowanymi niekompletnymi danymi czy selektywnym raportowaniem;
- Badania COMPARZ, SWITCH i TARGER cechuje nieznane ryzyko błędu systematycznego;
- Rini 2008 charakteryzuje wysokie ryzyko popełnienia błędu systematycznego związanego z selektywnym raportowaniem wyników;
- W badaniu Rini 2008 wyniki były oceniane jedynie przez niez zaślepionego badacza, w pozostałych badaniach końcowe wyniki były oceniane przez niezależny komitet badawczy oraz wysokie ryzyko popełnienia błędu systematycznego związanego z selektywnym raportowaniem wyników;
- Dla badań Escudier 2009, Motzer 2007, PISCES, Sternberg 2010, TORAVA różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami przekraczała 10% przez co ryzyko popełnienia błędu systematycznego wynikającego z niekompletnych danych określono dla nich jako wysokie;
- Pacjenci z poszczególnych uwzględnionych w ramach analizy bezpieczeństwa stosowali badane substancje czynne przez różny czas. Mediana czasu leczenia w przypadku kabozantynibu, sunitynibu i pazopanibu wynosiła odpowiednio 6,5 (IQR 2,8 – 16,5); 3,1 (IQR 2,0 – 8,2); 7,4 miesiąca oraz 17,0 (1- 126) tygodnia dla temsirolimusu;
- Badania poza CABOSUN i GLOBAL ARCC posiadały odsetek pacjentów o ryzyku korzystnym w populacji ogólnej, ale wg opracowań wtórnych wyniki są zachowawcze dla populacji ogólnej w porównaniu do homogenicznych analiz dla wyłącznie ryzyka pośredniego lub niekorzystnego;
- W badaniu PISCES nie oceniono ryzyka pacjentów wg skali IMCD lub MSKCC;
- Pierwszorzędowym punktem w badaniu PISCES były preferencje pacjenta dotyczące terapii, nie analizowano PFS lub OS;

- W badaniu STERNBERG 2010 oraz TARGET populacja obejmowała pacjentów leczonych i uprzednio nieleczonych. Nieleczeni stanowili kolejno 54% i 18%. W badaniach zaraportowano wyniki z podziałem na populację ogólną, leczoną i nieleczoną.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Badanie CABOSUN bezpośrednio porównujące kabozatynib z sunitynibem jest badaniem II fazy. Do badania włączono tylko 157 pacjentów. Niewielka liczba pacjentów biorących udział w badaniu wpływa na niepewność uzyskanych wyników bezpieczeństwa.
- Wnioskodawca nie przedstawił oceny włączonych badań według klasyfikacji AOTMiT

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- Zidentyfikowano tylko jedno badanie bezpośrednio porównujące kabozatynib z sunitynibem. Nie odnaleziono badań porównujących kabozatynib z temsirolimusem i pazopanibem. Aby porównać kabozatynib ze zdefiniowanymi technologiami opcjonalnymi wykonano metaanalizę sieciową. Porównania pośrednie tudzież metaanalizy charakteryzują się niższą wiarygodnością;
- Brak przedstawionych statystyk dotyczących bezpieczeństwa ze względu na heterogeniczność badań;
- Nie zidentyfikowano publikacji dotyczących efektywności praktycznej kabozatynibu, przez co brak jest odniesienia wyników z badań klinicznych do rzeczywistej praktyki klinicznej.
- Najbardziej aktualne dane dotyczące wartości OS z badania CABOSUN nie zostały opublikowane, przez co konieczne było odniesienie się do danych nieopublikowanych przez firmę Ipsen.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Należy mieć na uwadze, że rezultaty uzyskane w wyniku porównania pośredniego (metaanaliza sieciowa), ze względu na swoją metodologię charakteryzują się niższą wiarygodnością niż porównanie bezpośrednie.
- Odnotowano niespójność między komparatorami wymienianymi w tabelach i opisach tabel w rozdziale dotyczącym wyników skuteczności dla metaanalizy sieciowej (min. rozdz. 4.2.1 w tekście wymieniono sorafenib, w tabeli sunitynib, analogicznie w rozdz. 4.2.3.1, 4.2.3.3 AKL).
- Została błędnie przedstawiona liczba i odsetek zdarzeń niepożądanych ogółem dla TEM (tabela 23. AKL).
- Brak możliwości weryfikacji części wyników dotyczących skuteczności. Nieopublikowane dane dla badania CABOSUN dostarczone wnioskodawcy przez firmę IPSEN nie zostały udostępnione Agencji.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Badanie bezpośrednio CABOSUN

W wyniku przeszukiwania baz danych Wnioskodawca, jak i analitycy Agencji zidentyfikowali jedno badanie dla ocenianej interwencji – badanie CABOSUN, w którym bezpośrednio porównano kabozatynib z sunitynibem. W badaniu tym, skuteczność leczenia poddano analizie pod względem następujących punktów końcowych: przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. *Progression Free Survival*), przeżycie całkowite (OS, ang. *Overall Survival*), odpowiedzi na leczenie ocenianej wg kryteriów RECIST.

Wyniki badania CABOSUN pokazują istotną statystycznie większą skuteczność terapii kabozatynibem w porównaniu do terapii sunitynibem w zakresie przeżycia wolnego od progresji zarówno dla całej populacji, grupy pośredniego, jak i niekorzystnego ryzyka. Dla przeżycia całkowitego nie było różnic między ocenianymi grupami.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19. Przeżycie wolne od progresji oraz przeżycie całkowite – wyniki z badania CABOSUN

Punkt końcowy	Populacja	Mediana (miesiące, 95% CI)		HR (95% CI)
		CAB	SUN	
PFS	Cała populacja	8,6 (6,8; 14,0)	5,3 (3,0; 8,2)	0,48 (0,31; 0,74)
	Grupa średniego ryzyka	11,4	6,1	0,52 (0,32; 0,82)
	Grupa niekorzystnego ryzyka	6,8	2,7	0,31 (0,11; 0,92)
OS	Cała populacja	26,6	21,2	0,80 (0,53; 1,21)
	Grupa średniego ryzyka	b.d.	b.d.	
	Grupa niekorzystnego ryzyka	b.d.	b.d.	

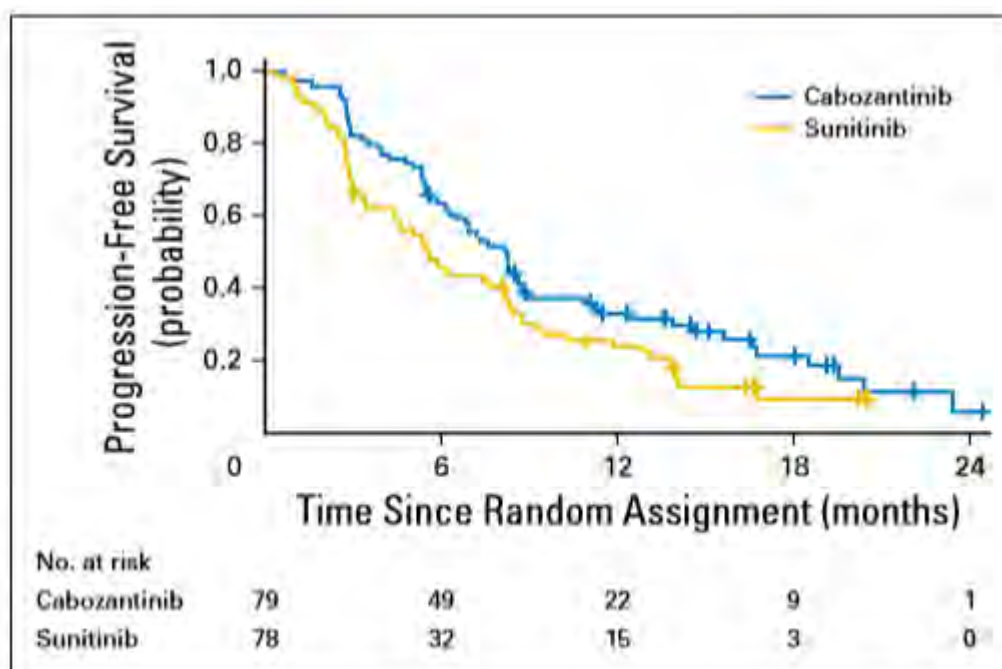


Fig 2. Kaplan-Meier plot of progression-free survival through April 11, 2016. Disease progression was assessed per investigator. All randomly assigned patients were included in the analysis.

Odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie oraz odpowiedzią częściową był istotnie statystycznie wyższy w grupie pacjentów przyjmujących kabozatynib w porównaniu do grupy leczonej sunitynibem. W odsetkach odpowiedzi całkowitej oraz stabilizacji choroby istotne statystycznie różnice nie zostały wykazane.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15. Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie – wyniki z badania CABOSUN

Punkt końcowy	n/N (%)		OR		RD		NNTB (95% CI)
	CAB	SUN	OR (95% CI)	P	RD (95% CI)	P	
ORR	26/79 (32,9%)	9/78 (11,5%)	3,76 (1,63; 8,70)	0,0020	21,37 (8,82; 33,93)	0,0008	4,68 (2,95; 11,34)
CR	1/79 (1,3%)	0/78 (0,0%)	3,00 (0,12; 74,78)	0,5031	1,27 (2,18; 4,71)	0,4719	-
PR	25/79 (31,6%)	9/78 (11,5%)	3,55 (1,53; 8,23)	0,0032	20,11 (7,64; 32,58)	0,0016	4,97 (3,07; 13,09)
SD	36/79 (45,6%)	33/78 (42,3%)	1,14 (0,61; 2,15)	0,6806	3,26 (12,26; 18,78)	0,6804	-
PD	14/79 (17,7%)	40/78 (51,3%)	0,20 (0,10; 0,42)	<0,0001	-33,56 (47,49; 19,63)	<0,0001	2,98 (2,11; 5,09)

ORR – odpowiedź obiektywna (ang. objective response rate); CR – odpowiedź całkowita (ang. complete response); PR – odpowiedź częściowa (ang. partial response); SD – choroba stabilna (ang. stable disease); PD – choroba postępująca (ang. progressive disease)

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

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

w formie tabelarycznej – Tabela 22. Nasilenie zdarzeń niepożądanych zostało ocenione przez badaczy wg CTCAE (wersja 4,0).

Do najczęściej raportowanych zdarzeń (wszystkie stopnie nasilenia) w badaniu CABOSUN w przypadku grupy pacjentów stosujących kabozantynib należały: biegunka (73%), zmęczenie (64%) oraz wzrost poziomu AST (60%), natomiast w przypadku grupy pacjentów stosujących sunitynib: zmęczenie (68%), trombocytopenia (61%) oraz biegunka (54%). W przypadku pazopanibu (badanie Sternberg 2010) do najczęściej raportowanych zdarzeń (wszystkie stopnie nasilenia) należały: wzrost poziomu AST i ALT (53%) oraz biegunka (52%), natomiast w przypadku temsirolimusu (badanie Global ARCC): astenia (51%) oraz wysypka (47%).

Tabela 22. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla CAB, SUN, PAZ i TEM

Rodzaj analizowanego zdarzenia	CAB N=78			SUN N=72			PAZ N=290			TEM N=208	
	Wszystkie st. [n(%)]	St. 3. [n(%)]	St. 4. [n(%)]	Wszystkie st. [n(%)]	St. 3. [n(%)]	St. 4. [n(%)]	Wszystkie st. [n(%)]	St. 3. [n(%)]	St. 4. [n(%)]	Wszystkie st. [n(%)]	≥ st. 3 [n(%)]
Wypadki ogółem	72(92)	45(58)	8(10)	64(89)	42(58)	5(7)	221(76)	196(68)	25(9)	208 (100)	200(96)
Biegunka	57(73)	8(10)	0	39(54)	8(11)	0	152(52)	11(4)	2(<1)	56(27)	2(1)
Wzrost poziomu AST	47(60)	1(1)	1(1)	22(31)	2(3)	0	153(53)	21(7)	2(<1)	17(8)	2(1)
Zmęczenie	50(64)	5(6)	0	49(68)	12(17)	0	57(20)	7(2)	0	b.d.	b.d.
Wzrost poziomu ALT	43(55)	3(4)	1(1)	20(28)	0	0	153(53)	31(11)	5(2)	b.d.	b.d.
Obniżenie apetytu	43(55)	4(5)	0	23(32)	1(1)	0	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Zaburzenia smaku	32(41)	0	0	21(29)	0	0	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Nadciśnienie	52(67)	22(28)	0	32(44)	14(19)	1(1)	116(40)	13(4)	0	b.d.	b.d.
Trombocytopenia	30(38)	1(1)	0	44(61)	6(8)	2(3)	95(34)	4(1)	1(<1)	29(14)	2(1)
PPES	33(42)	6(8)	0	24(33)	3(4)	0	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Anemia	26(33)	1(1)	0	33(46)	2(3)	0	73(26)	6(2)	3(1)	94(45)	42(20)
Zapalenie jamy ustnej	29(37)	4(5)	0	21(29)	4(6)	0	b.d.	b.d.	b.d.	42(20)	2(1)
Nudności	25(32)	2(3)	0	28(39)	3(4)	0	74(26)	2(<1)	0	78(37)	8(4)
Utrata wagi	25(32)	3(4)	0	12(17)	0	0	30(10)	2(<1)	0	40(19)	2(1)
Niestrawność	21(27)	0	0	12(17)	0	0	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Niedoczynność tarczycy	18(23)	0	0	4(6)	0	0	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Zwiększenie poziomu kreatyniny we krwi	19(24)	2(3)	0	15(21)	2(3)	0	b.d.	b.d.	b.d.	29(14)	6(3)
Wymioty	18(23)	1(1)	0	16(22)	2(3)	0	62(21)	7(2)	1(<1)	40(19)	4(2)
Zawroty głowy	17(22)	1(1)	0	16(22)	0	0	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Dysfonia	17(22)	1(1)	0	2(3)	1(1)	0	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Hiperglikemia	16(21)	0	0	11(15)	4(6)	0	120(43)	2(<1)	0	54(26)	12(6)
Neutropenia	12(15)	0	0	25(35)	3(4)	0	100(36)	4(1)	1(<1)	15(7)	6(3)
Leukopenia	9(12)	0	0	25(35)	2(3)	0	106(38)	1(<1)	0	13(6)	2(1)

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

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

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Cabometyx działaniami występującymi bardzo często ($\geq 1/10$) są:

Tabela 23. Działania niepożądane leku (ang. ADRs) zgłaszane w związku z zastosowaniem kabozantynibu u pacjentów z zaawansowanym RCC wg ChPL Cabometyx

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	ADRs zgłaszane bardzo często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	niedokrwistość, limfopenia, neutropenia, małopłytkowość
Zaburzenia endokrynologiczne	niedoczynność tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	odwodnienie, zmniejszenie łaknienia, hiperglikemia, hipoglikemia, hipofosfatemia, hypoalbuminemia, hipomagnezemia, hiponatremia, hipokaliemia, hiperkaliemia, hipokalcemia, hiperbilirubinemia
Zaburzenia układu nerwowego	obwodowa neuropatia czuciowa, zaburzenie smaku, ból głowy, zawroty głowy
Zaburzenia naczyniowe	nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	dysfonia, duszność, kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, nudności, wymioty, zapalenie jamy ustnej, zaparcie, ból brzucha, niestrawność, ból w jamie ustnej, suchość błon śluzowych jamy ustnej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, trądzikopodobne zapalenie skóry, wysypka, wysypka grudkowoplamista, suchość skóry, łysienie, zmiana koloru włosów
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból kończyn, skurcze mięśni, bóle stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	białkomocz
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie, zapalenie błon śluzowych, astenia
Badania diagnostyczne	zmniejszenie masy ciała, zwiększenie aktywności AlAT, AspAT i ALP w surowicy, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny, zwiększenie stężenia triglicerydów, zmniejszenie liczby białych krwinek, zwiększenie aktywności GGT, zwiększenie aktywności amylazy, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, zwiększenie aktywności lipazy

Dnia 03.10.2019 r. przeprowadzono wyszukiwanie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa, na stronach internetowych URPL, EMA oraz FDA.

Nie zidentyfikowano ostrzeżeń innych niż zawarte w ChPL Cabometyx.

4.3. Komentarz Agencji

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją CABOSUN (Choueiri 2017), bezpośrednio porównujące kabozantynib z sunitynibem. Wnioskodawca nie zidentyfikował badań bezpośrednio porównujących kabozantynib z wybranymi komparatorami, tj. temsirolimusem i pazopanibem, w związku z czym konieczne było wykonanie metaanalizy sieciowej z wykorzystaniem dodatkowych komparatorów: sorafenibu, interferonu alfa, interferonu alfa + bevacizumabu oraz placebo. W tym celu do analizy zostało włączonych 11 badań RCT.

Wśród opracowań wtórnych wnioskodawca zidentyfikował 2 publikacje dotyczące porównania efektywności kabozantynibu w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego Wallis 2018 oraz Schmidt 2018. W obu opracowaniach przeprowadzono metaanalizy sieciowe, których wyniki wskazują, że kabozantynib

jest najskuteczniejszą terapią dla analizowanego parametru PFS w przypadku umiarkowanego i niekorzystnego ryzyka w porównaniu do komparatorów.

Wyniki analizy klinicznej wnioskodawcy oraz wyniki odnalezionych publikacji wtórnych są zbieżne ze sobą i wskazują na wyższą skuteczność kabozantynibu w uzyskaniu dłuższego czasu do progresji choroby.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę było określenie ekonomicznej zasadności rozszerzenia wskazania refundacyjnego preparatu Cabometyx (kabozantynib) o populację nieleczonych dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z grupy pośredniego lub niekorzystnego ryzyka według skali IMDC International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium.

Stosowanie Cabometyxu (CAB) porównano z sunitynibem (SUN), pazopanibem (PAZ) i temsirolimusem (TEM). W razie nieskuteczności terapii I linii pacjenci przechodzą do kolejnej linii leczenia. Analiza użyteczności kosztów z perspektywy NFZ (tożsama ze wspólną).

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

[Redacted]

Uwzględnione koszty

[Redacted]

Użyteczności stanów zdrowia

[Redacted]

Dyskontowanie

3,5% dla efektów, 5% dla kosztów.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

5.2.2. Wyniki analizy progowej

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

¹ 139 953 zł







5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 26. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont 20-letni (odpowiada dożywnotniemu).
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Technika analityczna, komparatory, typ modelu oraz długość horyzontu czasowego prawidłowe.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane wejściowe prawidłowe. Nie zidentyfikowano ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Analizy aktualne na dzień złożenia wniosku.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu. Wnioskodawca nie zidentyfikował informacji mogących posłużyć do walidacji zewnętrznej.

5.3.4. **Obliczenia własne Agencji**

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

5.4. **Komentarz Agencji**

Nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych dot. porównania CAB ze zidentyfikowanymi komparatorami. Wnioskodawca wskazuje na analizę NICE 2018, w której przedstawiono jednak ten sam model ekonomiczny, zatem nie można wykorzystać jej do przeprowadzenia walidacji konwergencji. Wnioskodawca deklaruje uwzględnienie krytyki ERG dla NICE w modelu przedstawionym AOTMiT.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy według Wnioskodawcy

„Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet NFZ związanego z rozszerzeniem wskazania refundacyjnego preparatu Cabometyx (kabozantynib) o populację dorosłych, uprzednio nieleczonych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z grupy pośredniego i niekorzystnego ryzyka wg skali IMDC (ang. *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*).

Perspektywa

Wnioskodawca przedstawił wyniki z perspektywy NFZ. Wnioskodawca nie przedstawił wyników z perspektywy wspólnej uzasadniając to zbieżnością wyników do perspektywy płatnika publicznego.

Horyzont czasowy

Uwzględniono 2-letni horyzont czasowy.

Scenariusze

W analizie wpływu na system ochrony porównano skutki dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia w dwóch scenariuszach sytuacyjnych:

scenariusz „istniejący”, w którym produkt leczniczy Cabometyx nie jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu. W ramach programu lekowego B.10 „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)” aktualnie finansowane ze środków publicznych

- scenariusz „nowy”, w którym produkt leczniczy Cabometyx jest refundowany w ramach programu lekowego, uwzględniającego kryteria kwalifikacji zaproponowane przez wnioskodawcę

Analiza została przeprowadzona

Założenia dotyczące rozwoju scenariusza „istniejącego” i scenariusza „nowego”, w tym dotyczące:

- **kategoria odpłatności:** ;
- **kwalifikacji do grupy limitowej wnioskowanego leku:**
- **populacja docelowa:** wielkości populacji docelowej wnioskodawca oszacował na podstawie sprawozdań z działalności NFZ za rok 2018

Udział w rynku**6.1.2. Dane wejściowe do modelu****Wielkość populacji****Uwzględnione koszty**

Wnioskodawca uwzględnił bezpośrednie różniące koszty medyczne tj.



Wnioskodawca nie przedstawił oszacowań dotyczących uwzględnienia [redacted] terapii raka nerki.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono wyniki oszacowań populacyjnych wnioskodawcy.

Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[redacted]	[redacted]
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[redacted]	[redacted]

Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

	I rok	II rok	I rok	II rok
	Scenariusz istniejący			
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty sumaryczny				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty sumaryczne				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty sumaryczne				

wydatki płatnika publicznego wynikające z objęcia refundacją Cabometyxu we wnioskowanym wskazaniu wyniosą

wydatki płatnika publicznego wyniosą

Oszacowania wnioskodawcy terapii raka nerki.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 29. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Przyjęto dwuletni horyzont czasowy
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Wnioskodawca oszacowanie struktury przejęcia udziału w rynku przez kabozantynib oparł [redacted]
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Deklarowana wielkość dostaw przekracza szacowane zapotrzebowanie na produkt leczniczy.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Tak. Lek jest już refundowany w ramach programu lekowego w innym wskazaniu
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Tak. Lek jest już refundowany w innym wskazaniu, w osobnej grupie limitowej.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	[redacted]

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

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Przeprowadzona przez Analityków weryfikacja poprawności struktury modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu wykazała niezgodności dotyczące [redacted] Niezgodność między analizą, a modelem dotyczy również [redacted]

W modelu BIA jak i analizie wnioskodawca nie przedstawił oszacowania [redacted] W opinii analityków Agencji brak uwzględnienia wszystkich istotnych kategorii kosztów uniemożliwia wnioskowanie na podstawie przedstawionej analizy wpływu na budżet.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił [redacted] w ramach analizy wrażliwości. Testowano jak zmieniają się koszty dla płatnika publicznego w ramach refundacji technologii lekowej Cabometyx w omawianym

wskazaniu

Wyniki tych

oszacowań przedstawiono w rozdziale 6.2.

6.3.3. **Obliczenia własne Agencji**

W analizie wnioskodawca nie uwzględnił

wykracza poza zakres analizy weryfikacyjnej. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[Redacted content]

8. Uwagi do zapisów programu lekowego



9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Cabometyx (kabozantynib) u pacjentów uprzednio nieleczonych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z grupy pośredniego i niekorzystnego ryzyka według skali IMDC (ang. International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium) przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/3467>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 01.10.2019 r. przy zastosowaniu słów: „cabometyx” lub „Cabozantinib”; poszukiwano rekomendacji refundacyjnych dostępnych w języku angielskim. W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną rekomendacji pozytywną dla produktu leczniczego Cabometyx w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego wcześniej nielezonego, o korzystnym lub pośrednim rokowaniu (NICE 2018).

Odnaleziono 2 rekomendacje negatywne odnoszące się do populacji pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym o korzystnym lub pośrednim rokowaniu (SMC 2019) oraz do populacji pacjentów o pośrednim lub niekorzystnym rokowaniu (HAS 2018).

SMC 2019 nie zarekomendowało stosowania kabozantinibu u pacjentów, z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowy (RCC) o korzystnym lub pośrednim rokowaniu. Uznano, że Firma zgłaszająca nie przedstawiła wystarczająco solidnej analizy ekonomicznej, aby uzyskać pozytywną rekomendację SMC oraz, że istnieje niepewność związana z przedstawionym modelem ekonomicznym oraz nie ma pewności czy odzwierciedlono ścieżkę leczenia pacjentów w omawianym wskazaniu stosowaną w NHS Scotland.

HAS 2018 nie zarekomendowało stosowania kabozantynibu u dorosłych pacjentów wcześniej nieleczonych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym o pośrednim lub niekorzystnym rokowaniu. Zwrócono uwagę na dużą niepewność dotyczącą wykazanej skuteczności w stosunku do wielu ograniczeń metodologicznych zidentyfikowanych w głównym badaniu.

AWMSG w 2018 r. odstąpiło od wydania rekomendacji, gdyż wniosek spełniał kryteria odrzucenia w związku z równoczesną oceną NICE.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 30. Rekomendacje refundacyjne dla leku Cabometyx we wnioskowanym wskazaniu

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
SMC 2019	Wcześniej nieleczony zaawansowany rak nerkowokomórkowy o korzystnym lub pośrednim rokowaniu.	<p>Rekomendacja negatywna</p> <p>SMC nie rekomenduje stosowanie kabozantynibu u pacjentów, z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowy (RCC) o korzystnym lub pośrednim rokowaniu.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>W badaniu fazy II CABOSUN, prowadzonym na grupie wcześniej nieleczonych dorosłych z zaawansowanym RCC o korzystnym lub pośrednim rokowaniu zgodnie z kryteriami IMDC (<i>ang. International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium</i>), kabozantynib wykaz przewagę nad innym inhibitorem kinazy tyrozynowej pod względem wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji.</p> <p>Firma zgłaszająca nie przedstawiła wystarczająco solidnej analizy ekonomicznej, aby uzyskać pozytywną rekomendację SMC.</p> <p>SMC oceniła, że istnieje niepewność związana z przedstawionym modelem ekonomicznym oraz nie ma pewności czy odzwierciedlono ścieżkę leczenia pacjentów w omawianym wskazaniu stosowaną w NHS Scotland.</p>
NICE 2018	Wcześniej nieleczony zaawansowany rak nerkowokomórkowy o korzystnym lub pośrednim rokowaniu	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>Cabometyx uzyskał rekomendację NICE w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w leczeniu dorosłych wcześniej nieleczonych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym o pośrednim lub niskim ryzyku.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Cabometyx jest zalecany, gdy firma dostarczy kabozantynib zgodnie z porozumieniem handlowym.</p> <p>Obecnie jako leczenie pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym wcześniej nieleczonych o korzystnym i pośrednim rokowaniu stosowany jest pazopanib lub sunitynib.</p> <p>Badania kliniczne dowodzą, że kabozantynib wydłuża czas przeżycia wolnego od progresji w porównaniu z obecnym leczeniem. Dowody na to, że kabozantynib wydłuża przeżycie, są mniej pewne. Skuteczność kliniczna kabozantynibu została oceniona w badaniu CABOSUN (badanie kliniczne fazy 2, w którym porównywano kabozantynib vs. sunitynib w populacji 157 pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym wcześniej nieleczonym o pośrednim lub korzystnym rokowaniu (wg skali IMDC)). NICE oceniło, że niewielka liczba pacjentów biorących udział w badaniu wpływa na niepewność wyników. Cabometyx wydaje się być co najmniej tak samo skuteczny jak obecne leczenie, ale nie jest jasne, jaką dodatkową korzyść oferuje. Eksperti kliniczni zwrócili uwagę, że pacjenci biorący udział w badaniu zasadniczo odzwierciedlają pacjentów, u których stosowany będzie kabozantynib w praktyce klinicznej NHS. Zauważyli jednak, że osoby rekrutowane do badań klinicznych były czasami młodsze oraz zdrowsze co przekłada się na uzyskanie odpowiedzi na leczenie. Eksperti kliniczni ocenili, że osoby w praktyce klinicznej NHS będą miały gorsze zdrowie i gorsze rokowanie niż osoby uczestniczące w badaniu CABOSUN.</p> <p>Szacunkowe koszty kabozantynibu w porównaniu z obecnym leczeniem są niepewne. Dzieje się tak dlatego, że dostępne są nieliczne dowody pozwalające oszacować całkowite przeżycie pacjentów.</p> <p>Szacunki efektywności kosztowej mieszczą się w zakresie, który NICE zwykle uważa za opłacalne wykorzystanie zasobów NHS, biorąc pod uwagę niepewność tych szacunków. Z powyższych względów NICE zaleca kabozantynib jako opcję leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego o korzystnym i pośrednim rokowaniu.</p>
AWMSG 2018	Wcześniej nieleczony zaawansowany rak nerkowokomórkowy o korzystnym lub pośrednim rokowaniu.	<p>Rekomendacja odrzucona</p> <p>Na stronie widnieje informacja z 19 kwietnia 2018, iż lek spełnia kryteria wykluczenia ze względu na ocenę NICE.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2018	Wcześniej nieleczony zaawansowany rak nerkowokomórkowy o pośrednim lub niekorzystnym rokowaniu	<p><u>Rekomendacja negatywna</u></p> <p>HAS nie rekomenduje stosowania kabozantynibu u dorosłych pacjentów wcześniej nieleczonych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym o pośrednim lub niekorzystnym rokowaniu.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Duża niepewność dotycząca wykazanej skuteczności w stosunku do wielu ograniczeń metodologicznych zidentyfikowanych w głównym badaniu CABOSUN. W badaniu wykazano przewagę nad sunit bem pod względem czasu przeżycia bez progresji choroby, z ograniczonym przyrostem bezwzględny (+ 2,6 miesiąca) wynik ten budzi wątpliwości pod względem znaczenia klinicznego przy braku wykazanych różnic w przeżyciu całkowitym. W badaniu nie oceniono jakości życia pacjentów.</p> <p><u>Tłumaczenie rekomendacji z języka francuskiego</u></p>

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 31. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Dostępność w obrocie	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	■	■	■
Belgia	■	■	■
Bułgaria	■	■	■
Chorwacja	■	■	■
Cypr	■	■	■
Czechy	■	■	■
Dania	■	■	■
Estonia	■	■	■
Finlandia	■	■	■
Francja	■	■	■
Grecja	■	■	■
Hiszpania	■	■	■
Holandia	■	■	■
Irlandia	■	■	■
Islandia	■	■	■
Liechtenstein	■	■	■
Litwa	■	■	■
Luksemburg	■	■	■
Łotwa	■	■	■
Malta	■	■	■
Niemcy	■	■	■
Norwegia	■	■	■
Portugalia	■	■	■
Rumunia	■	■	■
Słowacja	■	■	■
Słowenia	■	■	■
Szwajcaria	■	■	■
Szwecja	■	■	■
Węgry	■	■	■
Wielka Brytania	■	■	■
Włochy	■	■	■

*Pogrubieniem czcionki zaznaczono kraje o zbliżonym PKB na podstawie danych EUROSTAT za 2018 rok (<https://ec.europa.eu/eurostat/tgm/table.do?tab=table&init=1&language=en&pcode=tec00114&plugin=1>, dostęp: 07.10.2019). Za kraje o poziomie PKB zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB per capita) w granicach +/-15% PKB per capita Polski

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 2.08.2019 r., znaki PLR.4600.4510.2018.16.PB, PLR.4600.4508.2018.13.PB, PLR.4600.4507.2018.13.PB, Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Cabometyx, Cabozantinibum, tabletki powlekane, 40 mg, 30 tabl., EAN: 3582186003954
- Cabometyx, Cabozantinibum, tabletki powlekane, 20 mg, 30 tabl., EAN: 3582186003947
- Cabometyx, Cabozantinibum, tabletki powlekane, 60 mg, 30 tabl., EAN: 3582186003961

Problem zdrowotny

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

Rak nerkowokomórkowy stanowi 2–3% nowotworów złośliwych. Jego największą częstość odnotowuje się w Europie Zachodniej i w Stanach Zjednoczonych. Rak nerkowokomórkowy jest najczęstszym typem łitego nowotworu (ok. 90% wszystkich nowotworów złośliwych nerki). Wśród chorych dominują mężczyźni, a szczyt zachorowań obserwuje się między 60 a 70 rokiem życia. Według KRN w 2016 roku w Polsce odnotowano 5134 nowych zachorowań i 2637 zgonów spowodowanych RCC.

Alternatywne technologie medyczne

Wśród alternatywnych opcji terapeutycznych dla wnioskowanego leku znalazły się sunitynib, pazopanib i temsirolimus. Są to substancje obecnie stosowane w pierwszej linii leczenia raka nerki w ramach programu lekowego, refundowane ze środków publicznych i zalecane w wytycznych klinicznych.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją CABOSUN (Choueiri 2017), bezpośrednio porównujące kabozantynib z sunitynibem oraz przeprowadzono metaanalizę sieciową pośrednio porównującą kabozantynib z temsirolimusem i pazopanibem.

Wyniki badania CABOSUN pokazują istotną statystycznie większą skuteczność terapii CAB w porównaniu do terapii SUN w zakresie PFS zarówno dla całej populacji, grupy pośredniego, jak i niekorzystnego ryzyka. Dla OS nie było różnic między ocenianymi grupami. Odsetek pacjentów z ORR oraz CR był istotnie statystycznie wyższy w grupie pacjentów przyjmujących CAB w porównaniu do grupy leczonej SUN. W odsetku CR oraz SD istotne statystycznie różnice nie zostały wykazane.

Analiza bezpieczeństwa

Dane dotyczące bezpieczeństwa zostały wyekstrahowane z najbardziej aktualnych publikacji. Ze względu na zbyt dużą heterogeniczność włączonych badań w zakresie analizy bezpieczeństwa wnioskodawca odstąpił od przedstawiania statystyk. Do najczęściej raportowanych zdarzeń (wszystkie stopnie nasilenia) w badaniu CABOSUN w przypadku grupy pacjentów stosujących kabozantynib należały: biegunka (73%), zmęczenie (64%) oraz wzrost poziomu AST (60%), natomiast w przypadku grupy pacjentów stosujących sunitynib: zmęczenie (68%), trombocytopenia (61%) oraz biegunka (54%). W przypadku pazopanibu (badanie Sternberg 2010) do najczęściej raportowanych zdarzeń (wszystkie stopnie nasilenia) należały: wzrost poziomu AST i ALT (53%) oraz biegunka (52%), natomiast w przypadku temsirolimusu (badanie Global ARCC): astenia (51%) oraz wysypka (47%).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

[REDACTED] wydatki płatnika publicznego wynikające z objęcia refundacją Cabometyxu we wnioskowanym wskazaniu wyniosą [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] wydatki płatnika publicznego wyniosą [REDACTED]

Oszacowania wnioskodawcy nie uwzględniają [REDACTED] terapii raka nerki. W opinii analityków Agencji brak uwzględnienia wszystkich istotnych kategorii kosztów uniemożliwia wnioskowanie na podstawie przedstawionej analizy wpływu na budżet.

Uwagi do zapisów programu lekowego

[REDACTED]

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną rekomendacji pozytywną dla produktu leczniczego Cabometyx w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego wcześniej nieleczzonego, o korzystnym lub pośrednim rokowaniu (NICE 2018).

Odnaleziono również 2 rekomendacje negatywne odnoszące się do populacji pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym o korzystnym lub pośrednim rokowaniu (SMC 2019) oraz do populacji pacjentów o pośrednim lub niekorzystnym rokowaniu (HAS 2018).

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. W ramach analizy klinicznej wnioskodawcy (s. 38) powołano się na nieopublikowane wyniki badania CABOSUN dotyczące OS. Wnioskodawca nie podał danych osobowych autorów. W opinii analityków Agencji, dla subpopulacji pacjentów z niekorzystnym rokowaniem, zachodzą okoliczności ar. 13 ustawy o refundacji, jednak wnioskodawca nie przedstawił stosownych oszacowań.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Ostatecznie zweryfikowane analizy wnioskodawcy były zgodne z Wytycznymi HTA AOTMiT z 2016 r.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

AVOREN	Escudier 2007
CABOSUN	Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, Hahn O, Michaelson MD, Walsh MK, Feldman DR, Olencki T, Picus J, Small EJ, Dakhil S, George DJ, Morris MJ. Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. <i>J Clin Oncol.</i> 2017 Feb 20;35(6):591-597.
COMPARZ	Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, Nathan P, Staehler M, de Souza P, Merchan JR, Boleti E, Fife K, Jin J, Jones R, Uemura H, De Giorgi U, Harmenberg U, Wang J, Sternberg CN, Deen K, McCann L, Hackshaw MD, Crescenzo R, Pandite LN, Choueiri TK. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. <i>N Engl J Med.</i> 2013 Aug 22;369(8):722-31.
Escudier 2009	Escudier B, Szczylik C, Hutson TE, Demkow T, Staehler M, Rolland F, Negrier S, Laferriere N, Scheuring UJ, Cella D, Shah S, Bukowski RM. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon Alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. <i>J Clin Oncol.</i> 2009 Mar 10;27(8):1280-9
Global ARCC	Hudes GR, Berkenblit A, Feingold J, Atkins MB, Rini BI, Dutcher J. Clinical trial experience with temsirolimus in patients with advanced renal cell carcinoma. <i>Semin Oncol.</i> 2009 Dec;36 Suppl 3:S26-36.
Motzer 2007	Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, Oudard S, Negrier S, Szczylik C, Kim ST, Chen I, Bycott PW, Baum CM, Figlin RA. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. <i>N Engl J Med.</i> 2007 Jan 11;356(2):115-24. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, Negrier S, Szczylik C, Pili R, Bjamason GA, Garcia-del-Muro X, Sosman JA, Solska E, Wilding G, Thompson JA, Kim ST, Chen I, Huang X, Figlin RA. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. <i>J Clin Oncol.</i> 2009 Aug 1;27(22):3584-90.
PI SCES	Eichelberg C, Vervenne WL, De Santis M, Fischer von Weikersthal L, Goebell PJ, Lerchenmüller C, Zimmermann U, Bos MM, Freier W, Schirrmacher-Memmel S, Staehler M, Pahernik S, Los M, Schenck M, Flörcken A, van Arkel C, Hauswald K, Indorf M, Gottstein D, Michel MS. SWITCH: A Randomised, Sequential, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sorafenib-sunitinib Versus Sunitinib-sorafenib in the Treatment of Metastatic Renal Cell Cancer. <i>Eur Urol.</i> 2015 Nov;68(5):837-47.
RINI 2008	Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Ou SS, Archer L, Atkins JN, Picus J, Czaykowski P, Dutcher J, Small EJ. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. <i>J Clin Oncol.</i> 2008 Nov 20;26(33):5422-8
Sternberg 2010	Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, Barrios CH, Salman P, Gladkov OA, Kavina A, Zarbá JJ, Chen M, McCann L, Pandite L, Roychowdhury DF, Hawkins RE. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. <i>J Clin Oncol.</i> 2010 Feb 20;28(6):1061-8
SWITCH	eichelberg 2015
TARGET	Negrier S, Jäger E, Porta C, McDermott D, Moore M, Bellmunt J, Anderson S, Cihon F, Lewis J, Escudier B, Bukowski R. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma with and without prior cytokine therapy, a subanalysis of TARGET. <i>Med Oncol.</i> 2010 Sep;27(3):899-906
TIVO-1	Motzer, R.J. et al. Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a phase III trial. <i>J Clin Oncol</i> 31, 3791-3799, 2013
TORAVA	Négrier S, Gravis G, Pérol D, Chevreau C, Delva R, Bay JO, Blanc E, Ferlay C, Geoffrois L, Rolland F, Legouffe E, Sevin E, Laguerre B, Escudier B. Temsirolimus and bevacizumab, or sunitinib, or interferon alfa and bevacizumab for patients with advanced renal cell carcinoma (TORAVA): a randomised phase 2 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2011 Jul;12(7):673-80.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AHS 2017	https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gu003-renal-cell.pdf (dostęp na dzień 7.10.2019)
AWMSG 2018	(data dostępu: 01.10.2019 r.) http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/3467

EAU 2019	The European Association of Urology (EAU) Renal Cell Cancer (RCC) Guidelines, https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/ (dostęp na dzień 7.10.2019)
ESMO 2019	Renal cel carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, <i>Annals of Oncology</i> 27(Supplement5): v58–v68,2016 https://www.esmo.org/Guidelines/Genitourinary-Cancers/Renal-Cell-Carcinoma (dostęp na dzień 7.10.2019)
HAS 2019	OMMISSION DE LA TRANSPARENCE Avis 27 février 2019 Date d'examen par la Commission : 23 janvier 2019 L'avis de la commission de la Transparence adopté le 6 février 2019 a fait l'objet d'une audition le 27 février 2019, https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT17224_CABOMETRYX_PIC_EI_Avis3_CT17224.pdf
NCCN 2020	National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology. Kidney Cancer, version 2.20, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf (dostęp na dzień 7.10.2019)
NICE 2018	National Institute for Health and Care Excellence, Final appraisal document Cabozantinib for untreated advanced renal cell carcinoma, sierpień 2018
PTOK 2013	Stelmach A, Potemski P (red.), Nowotwory układu moczowo-płciowego [w:] Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r.
SEOM 2017	Gelardo E. at al., SEOM clinical guideline for treatment of kidney cancer (2017), <i>Clin. Transl. Oncol</i> (2018) 20:47-56
SMC 2019	Medicine: cabozantinib (brand name: Cabometyx®) for advanced renal cell carcinoma – resubmission

Pozostałe publikacje

ChPL Cabometyx	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cabometyx (data dostępu: 10.2019)
ChPL Pazopanib	Charakterystyka Produktu Leczniczego Pazopanib (data dostępu: 10.2019)
ChPL Sunitynib	Charakterystyka Produktu Leczniczego Sunitynib (data dostępu: 10.2019)
ChPL Temsirolimus	Charakterystyka Produktu Leczniczego Temsirolimus (data dostępu: 10.2019)

15. Załączniki

Załącznik 1. Uzgodniony projekt programu lekowego