



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Cabometyx (kabozantynib)**

we wskazaniu:

„Leczenie pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy
(ICD-10: C73)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.1.10.2023

Data ukończenia: 7 czerwca 2023 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1)

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem <wymienić przedsiębiorców> o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: <wymienić przedsiębiorców>.

Wykaz wybranych skrótów

ADRs	działania niepożądane (ang. adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BSC	Najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (ang. cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności ang. (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
DTC	zróżnicowany rak tarczycy
ECOG	skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
ESMO	European Society for Medical Oncology
ETA	European Thyroid Association
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GTIN	Globalny Numer Jednostki Handlowej (ang. Global Trade Item Number)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
ITT	populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat)
KABO	kabozantynib
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)
LY	lata życia (ang. life years)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MKI	inhibitory kinaz (ang. Multikinase inhibitors)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIH	National Cancer Institute
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
OITT	populacja pierwszych 100 losowo przydzielonych pacjentów (ang. the objective response rate intention-to-treat population)
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
ORR	odpowiedź na leczenie (ang. objective response rate)
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival)
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. Periodic Safety Update Report)
PTN	Polskie Towarzystwo Naukowe
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RAI	jod radioaktywny
RB	korzyść względna (ang. relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2021 poz. 74)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
SEOM	Spanish Society of Medical Oncology
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
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. 2023 poz. 826)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2022 poz. 2561)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. 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	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	13
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	21
3.5. Refundowane technologie medyczne	22
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	23
4. Ocena analizy klinicznej	25
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	25
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	25
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	26
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	27
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	27
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	29
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	29
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	29
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	29
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	32
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	33
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	33
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	33

4.3.	Komentarz Agencji	34
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	36
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	36
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	36
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	37
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	40
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	40
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	40
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	40
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	42
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	43
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	45
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	46
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	46
5.4.	Komentarz Agencji	46
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	48
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	48
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	48
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	48
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	50
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	50
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	51
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	52
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	52
6.4.	Komentarz Agencji	53
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	54
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	55
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	62
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	64
11.	Kluczowe informacje i wnioski	65
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	69
13.	Źródła.....	70
14.	Załączniki.....	72

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 31.03.2023 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.2287.2022.17.KKL
PLR.4500.2286.2022.17.KKL
PLR.4500.2288.2022.22.KKL

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Cabometyx (kabozantynib), tabletki powlekane, 60 mg, 30 tabl., GTIN: 03582186003961
 - Cabometyx (kabozantynib), tabletki powlekane, 40 mg, 30 tabl., GTIN: 03582186003954
 - Cabometyx (kabozantynib), tabletki powlekane, 20 mg, 30 tabl., GTIN: 03582186003947
 - Wnioskowane wskazanie:
Zgodne z zapisami programu lekowego „Leczenie pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy (ICD-10: C73)”
-




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 (kabozantynib), tabletki powlekane, 60 mg, 30 tabl., GTIN: 03582186003961: 
 - Cabometyx (kabozantynib), tabletki powlekane, 40 mg, 30 tabl., GTIN: 03582186003954: 
 - Cabometyx (kabozantynib), tabletki powlekane, 20 mg, 30 tabl., GTIN: 03582186003947: 
-

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 problemu decyzyjnego
 - analiza racjonalizacyjna
-

Podmiot odpowiedzialny

Ipsen Pharma S.A.S.

Quai Georges Gorse, 65

Francja, 92100, Boulogne Billancourt,

Wnioskodawca

Ipsen Poland sp. z o.o.

ul. Chmielna 73,

00-801 Warszawa

Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 31.03.2023 r. znak PLR.4500.2287.2022.17.KKL, PLR.4500.2286.2022.17.KKL, PLR.4500.2288.2022.22.KKL (data wpływu do AOTMiT 31.03.2023 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. 2022 poz. 463, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Cabometyx (kabozantynib), tabletki powlekane, 60 mg, 30 tabl., GTIN: 03582186003961;
- Cabometyx (kabozantynib), tabletki powlekane, 40 mg, 30 tabl., GTIN: 03582186003954;
- Cabometyx (kabozantynib), tabletki powlekane, 20 mg, 30 tabl., GTIN: 03582186003947.

Dodatkowo, Minister Zdrowia poprosił o weryfikację zasadności zmian wprowadzonych w treści programu lekowego również w zakresie leku już refundowanego ze środków płatnika publicznego (ujednoczenie programu lekowego w odniesieniu do obu substancji czynnych), tj. sorafenibu stosowanego w I linii leczenia raka tarczycy.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 28.04.2023 r., znak OT.423.1.10.2023.2.KDe. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 25 maja 2023 r. pismem „Odpowiedź na pismo OT.423.1.10.2023.2.KDe z dnia 28.04.2023 r.” z dnia 23 maja 2023 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Cabometyx (kabozantynib) w leczeniu pacjentów z rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym po nieskutecznym leczeniu sorafenibem, [REDACTED] Warszawa, 2023;
- Analiza kliniczna dla leku Cabometyx (kabozantynib) w leczeniu pacjentów z rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym po nieskutecznym leczeniu sorafenibem, [REDACTED] Warszawa, 2023;
- Analiza ekonomiczna dla leku Cabometyx (kabozantynib) w leczeniu pacjentów z rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym po nieskutecznym leczeniu sorafenibem, [REDACTED] Warszawa, 2023;
- Analiza wpływu na budżet dla leku Cabometyx (kabozantynib) w leczeniu pacjentów z rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym po nieskutecznym leczeniu sorafenibem, [REDACTED] Warszawa, 2023;
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Cabometyx (kabozantynib) w leczeniu pacjentów z rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym po nieskutecznym leczeniu sorafenibem, [REDACTED] Warszawa, 2023;
- Odpowiedź na pismo OT.423.1.10.2023.2.KDe z dnia 28.04.2023 r. Cabometyx (kabozantynib) w leczeniu pacjentów z rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym po nieskutecznym leczeniu sorafenibem, [REDACTED], Warszawa, maj 2023.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Cabometyx (kabozantynib), tabletki powlekane, 60 mg, 30 tabl., GTIN: 03582186003961 Cabometyx (kabozantynib), tabletki powlekane, 40 mg, 30 tabl., GTIN: 03582186003954 Cabometyx (kabozantynib), tabletki powlekane, 20 mg, 30 tabl., GTIN: 03582186003947
Kod ATC	Kod ATC: L01EX07, leki przeciwnowotworowy, inh bitoru kinaz białkowych
Substancja czynna	kabozantynib
Droga podania	doustne
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 inh bitor receptorów MET (białka receptorowego czynnika wzrostu hepatocytów) oraz VEGF (czynnika wzrostu śródbłonna naczyń). Ponadto, kabozantynib hamuje inne kinazy tyrozynowe, w tym receptor GAS6 (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, receptor czynnika komórek macierzystych (KIT), TRKB, fms-podobną kinazę tyrozynową 3 (FLT3) i TIE-2.
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Zgodne z kryteriami selekcji do programu lekowego „Leczenie pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy (ICD-10: C73)”
Kryteria kwalifikacji	<p>W programie finansuje się dwie linie leczenia zróżnicowanego raka tarczycy substancjami:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) sorafenib (pierwsza linia leczenia); 2) kabozantyn b (druga linia leczenia). <p>Spełnione muszą zostać łącznie ogólne kryteria kwalifikacji (1.1.) oraz szczegółowe kryteria kwalifikacji (1.2.) dla poszczególnych substancji czynnych.</p> <p>[Redacted content]</p>

Definicja

Rak tarczycy – nowotwór złośliwy wywodzący się:

- 1) z komórek pęcherzykowych tarczycy:
 - a) **raki zróżnicowane (ang. differentiated thyroid carcinoma – DTC; >85% przypadków) – rak brodawkowaty (większość) i rak pęcherzykowy** oraz
 - b) rak brodawkowaty niskozróżnicowany (ang. poorly differentiated thyroid carcinoma – PDTC; 2–5%)
 - c) rak anaplastyczny (niezróżnicowany; ATC; 2–5%).
- 2) z komórek C (okołopęcherzykowych) tarczycy wytwarzających kalcytoninę – rak rdzeniasty (5%).

Rak tarczycy jest najczęstszym nowotworem złośliwym gruczołów wydzielania wewnętrznego – w Polsce obserwuje się około 4 200 zachorowań na raka tarczycy rocznie. Zapadalność roczna wynosi 17,3/100 000 u kobiet i 4,0/100 000 u mężczyzn. Zachorowanie może nastąpić w każdym wieku, a szczyt zachorowań przypada między 50 a 55 rokiem życia.

Przebieg naturalny zależy od typu histologicznego. Wzrost raków zróżnicowanych jest wolny, co może prowadzić do fałszywego przekonania o łagodnym charakterze guzka. Niestety nadal u ok 5% chorych rozpoznanie ustala się zbyt późno, w fazie rozsiewu uogólnionego, kiedy rokowanie jest znacząco gorsze i mimo leczenia tylko 50% chorych przeżywa 10 lat. Szczególnie niekorzystne jest powstanie niejodochwytnych przerzutów odległych. Nieleczony rak brodawkowaty czy pęcherzykowy tarczycy nieuchronnie, chociaż bardzo często wolno, prowadzi do zgonu, najczęściej z powodu niedrożności górnych dróg oddechowych lub niewydolności oddechowej wskutek przerzutów do płuc.

Rokowanie w rakach zróżnicowanych tarczycy jest wyraźnie lepsze u chorych młodszych, dlatego większość klasyfikacji klinicznych raka wprowadziło granicę wieku (rozpoznanie raka <55 r.ż. w systemie TNM w edycji 8. z 2017 r. wiąże się z lepszym rokowaniem). Ryzyko wznowy raka jest największe w ciągu pierwszych 5 lat, jednak należy się z nim liczyć przez całe życie.

Ocenia się, że <10% chorych na raka tarczycy ma przerzuty odległe, a spośród nich 60-70% (czyli <5% wszystkich chorych) to przypadki choroby odporne na leczenie jodem radioaktywnym. Częściej do tej grupy należą przypadki raka brodawkowatego niskozróżnicowanego. Ponadto część raków zróżnicowanych oraz z komórek Hurthle'a w toku progresji traci zdolność wychwytu jodu, a w niektórych przypadkach także produkcji tyreoglobuliny, co jest rokowniczo niekorzystne i skraca średni czas przeżycia do 3-5 lat.

Źródło: Szczeklik 2021

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego przedstawiono w APD wnioskodawcy w rozdz. 2.

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

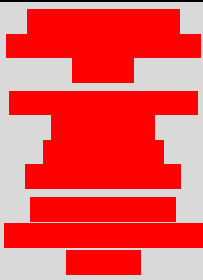
Tabela 4. Liczba zachorowań oraz zgonów na nowotwór złośliwy tarczycy (ICD-10 C73) wśród osób dorosłych w Polsce w latach 1999-2019 wg danych KRN

Rok	Zachorowania			Zgony		
	Kobiety	Mężczyźni	Ogółem	Kobiety	Mężczyźni	Ogółem
1999	1 079	244	1 323	205	74	279
2000	1 193	264	1 457	217	84	301
2001	1 297	236	1 533	222	81	303
2002	1 430	286	1 716	202	72	274
2003	1 372	314	1 686	199	76	275
2004	1 272	296	1 568	161	94	255
2005	1 405	280	1 685	200	77	277
2006	1 482	339	1 821	200	83	283
2007	1 474	312	1 786	181	81	262
2008	1 695	332	2 027	214	80	294
2009	1 712	359	2 071	174	87	261
2010	1 808	384	2 192	187	74	261
2011	1 978	411	2 389	149	66	215

Rok	Zachorowania			Zgony		
	Kobiety	Mężczyźni	Ogółem	Kobiety	Mężczyźni	Ogółem
2012	2 177	464	2 641	201	81	282
2013	2 280	468	2 748	181	82	263
2014	2 631	513	3 144	190	90	280
2015	2 924	605	3 529	201	91	292
2016	3 332	683	4 015	220	108	328
2017	3 180	635	3 815	221	91	312
2018	3 441	752	4 193	237	101	338
2019	3 490	758	4 248	181	70	251

Prof. dr hab. n. med. Marek Dedecjus – w ramach przesłanej opinii nie zawarł odpowiedzi na pytania dotyczące liczebności populacji we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 5. Oszacowanie liczebności wnioskowanej populacji według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert		prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, Łódź		dr n. med. Agnieszka Kolasińska-Ćwikła Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa	dr n. med. Joanna Streb Konsultantka Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej Szpital Uniwersytecki w Krakowie
Dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub z przerzutowym, zróżnicowanym rakiem tarczycy z opornością na jod promieniotwórczy lub niekwalifikujących się do tej terapii, u których stwierdzono progresję choroby w czasie poprzedniego leczenia systemowego (z zastosowaniem inhibitora kinazy tyrozynowych) lub po jego zakończeniu.	Obecna liczba chorych w Polsce	40-50	150	Ok 200	Ok 150-200 pacjentów*
	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	15-20	80-90	100-110	Ok 60-100 z miejscowo zaawansowanym lub z przerzutowym zróżnicowanym rakiem tarczycy z opornością na jod promieniotwórczy
	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	I rok 80% II rok 50%	I rok 70-80% II rok 60%	I rok ok 100-120 pacjentów, czyli ok 70-80% II rok ok 130 pacjentów, czyli ok 50-60%	I rok 80% II rok 50%
	Źródło danych	"Dane szacunkowe"	„Szacunkowe dane własne oraz dane z KRN"	KRN 2019-2020	Wysocki 2017, Jarzab 2021, Tumino 2017, Fullmer 2021, Krajewksa 2019

Do dnia zakończenia prac nad niniejszą AWA analitycy Agencji nie uzyskali danych NFZ w zakresie wnioskowanego wskazania.

3.4. ,Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO): <https://pto.med.pl/>;
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK): <https://ptok.pl/>;

- Medycyna Praktyczna (MP) <https://www.mp.pl/>;
- European Society for Medical Oncology (ESMO): <https://www.esmo.org/>;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN): <https://www.nccn.org/home>;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE): <https://www.nice.org.uk/>;
- American Society of Clinical Oncology (ASCO): <https://beta.asco.org/>;
- National Cancer Institute (NIH): <https://www.cancer.gov/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 19.05.2023 r. Wykorzystano słowa kluczowe rak tarczycy/ thyroid cancer. Dodatkowo przeprowadzono wyszukiwanie niesystematyczne za pomocą wyszukiwarki internetowej google. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 10 dokumentów opublikowanych po dacie rejestracji produktu leczniczego Cabometyx. W opracowaniu uwzględniono jedynie wytyczne dotyczące leczenia zaawansowanego (miejscowego lub przerzutowego) raka tarczycy, nie starsze niż 5 lat: polskie (PTN 2022), europejskie (ESMO 2022, ETA 2019), amerykańskie (NCCN 2023) oraz brytyjskie (NIH 2023, NICE 2022) oraz hiszpańskie (SEOM 2019).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej:

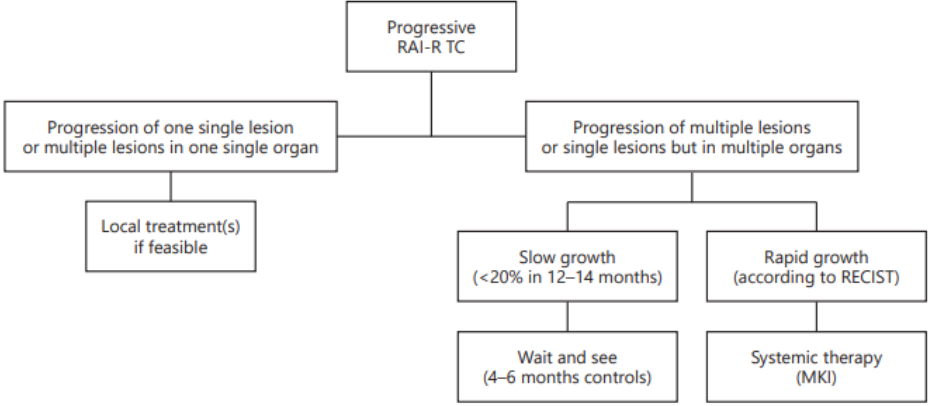
Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTN 2022 (Polska)	<p><u>Diagnostyka i leczenie raka tarczycy u dorosłych pacjentów — Rekomendacje Polskich Towarzystw Naukowych oraz Krajowa Strategia Onkologiczna</u></p> <p><u>Nawrotowy lub oporny zróżnicowany rak tarczycy; leczenie nawrotu lokoregionalnego</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Podstawową terapią nawrotów miejscowych jest leczenie operacyjne. Leczenie jodem radioaktywnym stosuje się, jeśli jest wskazane. SoR: 2A QoE: IV SoR: 1 QoE: +++ • W przypadku nieoperacyjnych, opornych na leczenie jodem radioaktywnym nawrotów, wykazujących progresję pomimo wcześniejszego leczenia, stosuje się teleradioterapię lub można rozważyć inne miejscowe opcje leczenia, np. termoablację, przeszkorną iniekcję etanolu SoR: 2B QoE: IV SoR: 1 QoE: + <p><u>Radioterapia i chemioterapia w raku tarczycy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wskazana jest teleradioterapia szyi i śródpiersia: <ul style="list-style-type: none"> — w niezróżnicowanym raku tarczycy; — po nieradykalnej operacji w DTC, gdy nie jest możliwe zakończenie zabiegu chirurgicznego lub leczenie jodem radioaktywnym; — należy rozważyć po nieradykalnej operacji w MTC. SoR: 2A QoE: IV SoR: 1 QoE: + • Po radykalnym leczeniu operacyjnym DTC na ogół nie ma wskazań do uzupełniającej teleradioterapii. Można ją rozważyć w przypadkach zaawansowanych lokoregionalnie po operacji R1/R2. SoR: 2B QoE: IV SoR: 2 QoE: + • Teleradioterapia paliatywna jest stosowana w nieoperacyjnym raku tarczycy. W szczególnych przypadkach można rozważyć próbę radykalnego leczenia, stosując dawki jak w terapii uzupełniającej. SoR: 2B QoE: V SoR: 2 QoE: + • Teleradioterapia paliatywna w leczeniu przerzutów, w tym teleradioterapia przeciwbólowa, jest stosowana w raku tarczycy zgodnie z zasadami stosowanymi w innych nowotworach. SoR: 2A QoE: V SoR: 1 QoE: + • U pacjentów z przerzutami do kości należy rozważyć włączenie bisfosfonianów podawanych dożylnie, początkowo co miesiąc, następnie czas między dawkami można wydłużyć do 3 miesięcy lub denosumabu u pacjentów z przeciwwskazaniami do bisfosfonianów. SoR: 2B QoE: V SoR: 2 QoE: +

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Chemioterapia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Nie ma naukowo udowodnionych wskazań do chemioterapii w DTC. SoR: 2A QoE: V SoR: 1 QoE: + <p><u>Terapia celowana molekularnie w raku zróżnicowanym raku tarczycy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Terapia celowana (inhibitory kinazy tyrozynowej) jest zalecana pacjentom z zaawansowaną nieoperacyjną chorobą lub w przypadkach przerzutów wielokrotnych opornych na leczenie jodem radioaktywnym, którzy spełniają kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych (RECIST) dla mierzalnej choroby i progresji na 12 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia. SoR: 1 QoE: II SoR: 1 QoE: +++ Terapia inhibitorami kinazy tyrozynowej nie prowadzi do wyleczenia. SoR: 2A QoE: II SoR: 1 QoE: +++ Decyzja o rozpoczęciu leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej TKI powinna być podjęta przez zespół multidyscyplinarny i powinna uwzględniać potencjalne korzyści i ryzyko związane ze stanem pacjenta, chorobami współistniejącymi i możliwymi działaniami niepożądanymi. Przed zastosowaniem TKI należy rozważyć miejscowe opcje leczenia. SoR: 2A QoE: II SoR: 1 QoE: +++ Sorafenib lub lenwatynib mogą być stosowane jako leczenie pierwszego rzutu. Sorafenib jest obecnie refundowany w Polsce w ramach programu lekowego, lenwatynib nie jest refundowany (również w ramach RDTL). SoR: 1 QoE: II SoR: 1 QoE: +++ Lenwatynib lub kabozantynib mogą być stosowane w leczeniu drugiego rzutu. Oba leki nie są refundowane w Polsce. Kabozantynib w tym wskazaniu został zarejestrowany wyłącznie w Stanach Zjednoczonych. SoR: 1 QoE: II SoR: 1 QoE: +++ Selektywne inhibitory ukierunkowane na fuzje RET (Selpercatinib, Pralsetinib) lub NTRK (Larotrectinib) mogą być stosowane u pacjentów, którzy wykazali odpowiednie cele molekularne w komórkach nowotworowych (ang. in patients who have demonstrated appropriate molecular targets in cancer cells) SoR: 1 QoE: V SoR: 1 QoE: ++ Działania niepożądane terapii inhibitorami kinazy tyrozynowej należy klasyfikować i monitorować zgodnie z CTCAE. SoR: 1 QoE: II SoR: 1 QoE: +++ Jeśli wystąpi toksyczność stopnia G3 lub G4, leczenie należy natychmiast przerwać. Leczenie można wznowić w zmniejszonej dawce leku tylko wtedy, gdy toksyczność ustąpi lub zmniejszy się do stopnia G1 (dla lenwatynibu) lub G2 (dla sorafen bu). W uzasadnionych przypadkach należy odstawić lek. SoR: 1 QoE: II SoR: 1 QoE: +++ Leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej TKI powinno być kontynuowane tak długo jak pacjent czerpie korzyści z leczenia bądź do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. SoR: 2A QoE: IV SoR: 1 QoE: + W przypadku braku innych opcji terapeutycznych, leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej może być kontynuowane nawet w przypadku progresji radiologicznej, jeśli terapia przynosi korzyści kliniczne, jest dobrze tolerowana, a pacjent zgadza się na to leczenie. SoR: 2A QoE: IV SoR: 1 QoE: + Terapie celowane powinny być prowadzone w ośrodkach z doświadczeniem w leczeniu inhibitorami kinazy tyrozynowej i monitorowaniu działań niepożądanych. SoR: 2B QoE: V SoR: 2 QoE: + <p><u>Poziom dowodów i rekomendacji:</u> Ze względu na bardzo obszerny opis poziomu rekomendacji i poziomu dowodów, w niniejszej tabeli odstąpiono od ich przedstawienia. Szczegóły znajdują się w publikacji PTN 2022, w rozdz. 5. Evaluation of the strength of recommendation and the quality of evidence (nr stron: 176-178).</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>ESMO 2022 (Europa)</p>	<p><u>Zaktualizowane wytyczne dotyczące leczenia systemowego zaawansowanego raka tarczycy</u> <u>Zróznicowany i słabo zróżnicowany rak tarczycy –zaawansowany/przerzutowy</u></p> <p>Leczenie systemowe:</p> <p>Kabozantynib stanowi opcję terapeutyczną w leczeniu dorosłych z zaawansowanym/przerzutowym zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie radioaktywnym jodem, z progresją po leczeniu MKI [I, A]</p> <p>Kabozantynib i lenwatynib są dwoma potencjalnymi opcjami w leczeniu drugiego rzutu u pacjentów, z progresją po leczeniu sorafenibem. Optymalnej sekwencji nie można określić na podstawie aktualnie dostępnych dowodów. Decyzję należy ustalić indywidualnie dla każdego pacjenta, biorąc pod uwagę prawdopodobieństwo odpowiedzi i profil bezpieczeństwa leku;</p> <p>W Europie selperkatynib jest opcją leczenia dorosłych z zaawansowanymi/przerzutowymi DTC z dodatnim wynikiem fuzji genu RET, którzy już otrzymali terapię MKI (sorafenibem, lenwatynibem lub obydwoma) [V, B]</p> <p>W Stanach Zjednoczonych selperkatyn b jest opcją do leczenia dorosłych i młodzieży w wieku ≥12 lat z opornym na leczenie radioaktywnym jodem zaawansowanym/przerzutowym rakiem tarczycy z dodatnim wynikiem fuzji genu RET, niezależnie od tego, czy otrzymali oni terapię MKI sorafenibem, lenwatynibem lub obydwoma. [V, B].</p> <p>W Stanach Zjednoczonych pralsetynib jest opcją do leczenia dorosłych i młodzieży w wieku ≥12 lat z opornym na leczenie radioaktywnym jodem zaawansowanym/przerzutowym rakiem tarczycy z dodatnim wynikiem fuzji genu RET, niezależnie od tego, czy otrzymali oni terapię MKI sorafenibem, lenwatynibem lub obydwoma. [V, B].</p> <p>Larotrektyynib jest opcją w leczeniu dorosłych i dzieci z przerzutowymi guzami litymi z dodatnim wynikiem fuzji genu NTRK, niekwalifikującymi się do zabiegu chirurgicznego, którzy nie mają zadowalających opcji leczenia [V, B].</p> <p>Entrektyynib jest opcją leczenia dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat z przerzutowymi lub nieoperacyjnymi guzami litymi z dodatnim wynikiem fuzji genu NTRK, u których doszło do progresji pomimo standardowego leczenia [V, B].</p> <p>W przypadku planowanego leczenia ogólnoustrojowego zaawansowanego/przerzutowego DTC, należy rozważyć przeprowadzenie testu genetycznego ukierunkowanego na mutacje nowotworowe umożliwiającego zindywidualizowanie leczenia. Preferowanym podejściem jest analiza sekwencjonowania nowej generacji (NGS), jeśli jest dostępna. [III, C].</p> <p><i>Poziom dowodów: I – dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanaliz z dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności; II – małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją o niższej jakości metodologicznej lub metaanalizy takich badań, w których wykazano nieheterogeniczność; III – prospektywne badania kohortowe; IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno kontrolne; V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</i></p> <p><i>Stopnie rekomendacji: A – mocne dowody na skuteczność z istotną korzyścią kliniczną, zdecydowanie zalecane postępowanie; B – mocne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane postępowanie; C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka (zdarzeń niepożądanych, kosztów itp.), opcjonalne postępowanie; D –umiarkowane dowody przeciwko skuteczności i lub na niekorzystny wpływ, generalnie nie zalecane postępowanie; E – silne dowody przeciwko skuteczności lub na niekorzystny wpływ, nigdy niezalecane postępowanie.</i></p>
<p>NCCN 2023 (Version 2.2023 – May 18, 2023) (USA)</p>	<p><u>Wytyczne leczenia raka tarczycy</u></p> <p><u>Rak pęcherzykowy – leczenie nawrotu miejscowego, zaawansowanego lub przerzutowego raka opornego na leczenie jodem radioaktywnym</u></p> <p><u>Rak brodawkowaty – leczenie nawrotu miejscowego, zaawansowanego lub przerzutowego raka niekwalifikującego się do leczenia jodem radioaktywnym</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy rozważyć leczenie systemowe lub objawowe; <ul style="list-style-type: none"> ○ Preferowana terapia: lenwatynib [kat. 1], ○ Inne zalecane terapie: sorafenib [kat. 1], ○ Możliwe do zastosowania w określonych przypadkach: <ul style="list-style-type: none"> ▪ kabozantynib w przypadku progresji po lenwatynibie i/lub sorafenibie [kat. 1], ▪ larotrektyynib lub entrektyynib u pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi z dodatnim wynikiem fuzji genu NTRK, ▪ selperkatyn b lub pralsetynib u pacjentów z dodatnim wynikiem fuzji genu RET, ▪ pembrolizumab dla pacjentów z guzami o wysokim obciążeniu mutacyjnym guza lub dla pacjentów z guzami MSI-H lub dMMR, które rozwinęły się po wcześniejszym leczeniu bez zadowalających alternatywnych opcji, ▪ dabrafenib/trametyynib u pacjentów z mutacją BRAF V600E, u których nastąpiła progresja po wcześniejszym leczeniu, bez zadowalających alternatywnych opcji leczenia, ▪ inne dostępne terapie, które można rozważyć w przypadku postępującej i / lub objawowej choroby, jeśli badania kliniczne lub inne terapie ogólnoustrojowe nie są dostępne lub odpowiednie; • Należy rozważyć resekcję i/lub radioterapię odległych przerzutów lub inne leczenie miejscowe; • BSC.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Kategorie dowodów:</u> 1 – oparte na dowodach wysokiej jakości, jednolity konsensus NCCN, że technologia jest właściwa; 2A – oparte na dowodach niższej jakości, jednolity konsensus NCCN, że technologia jest właściwa; 2B – oparte na dowodach niższej jakości, konsensus NCCN, że technologia jest właściwa; 3 – oparte na jakichkolwiek dowodach, poważne rozbieżności NCCN dotyczące tego, że technologia jest właściwa.</p>
NIH 2023 (USA)	<p><u>Leczenie raka tarczycy</u> <u>Opcje leczenia lokalnego/regionalnego brodawkowego i pęcherzykowego raka tarczycy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie operacyjne: <ul style="list-style-type: none"> ○ tyroidektomia [C1], ○ usunięcie płata tarczycy; • terapia jodem radioaktywnym; • supresja tarczycy; • radioterapia (EBRT). <p><u>Opcje terapeutyczne w jodoopornym raku tarczycy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie operacyjne; • supresja tarczycy; • radioterapia (EBRT); • terapia celowana: <ul style="list-style-type: none"> ○ sorafenib [B1], ○ lenwatynib [B1]; • chemioterapia (odnotowano przypadki długotrwałych odpowiedzi całkowitych); • udział w badaniach klinicznych [B4]. <p><u>Leczenie nawrotowego raka brodawkowego i pęcherzykowego tarczycy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie operacyjne z lub bez pooperacyjnej terapii jodem radioaktywnym; • terapie celowane: <ul style="list-style-type: none"> ○ inhibitory kinaz tyrozynowych: <ul style="list-style-type: none"> ▪ sorafenib [B1], ▪ lenwatynib [B1], ▪ kabozantynib [b.d.], ○ inhibitory kinaz RET: <ul style="list-style-type: none"> ▪ selperkatyn b [C2], ▪ prelsetynib [b.d.] ○ inhibitory NTRK: <ul style="list-style-type: none"> ▪ larotrektynib [C2], ▪ entrektyn b [C2], • radioterapia (EBRT) [b.d.]; • chemioterapia (odnotowano przypadki długotrwałych odpowiedzi całkowitych) [b.d.]; • udział w badaniach klinicznych [B4]. <p><u>Poziom dowodów</u> podano wyłącznie dla części zaleceń, ponadto przedstawiono opis jedynie wybranych poziomów dowodów.</p> <p><i>B1 – randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (podwójnie zaślepione lub niezaślepione) z punktem końcowym przeżycia wolnego od zdarzeń, przeżycia wolnego od choroby lub różnic w przeżyciu wolnym od progresji.</i></p> <p><i>B4 – nierandomizowane, wielośrodkowe, prospektywne, badanie kliniczne z grupą kontrolną z planowanym porównaniem skuteczności, w tym punktem końcowym całkowitego przeżycia w określonym czasie, całkowitą śmiertelnością, śmiertelnością specyficzną dla przyczyny, starannie ocenioną jakością życia, przeżyciem wolnym od zdarzeń, przeżyciem wolnym od choroby, przeżyciem wolnym od progresji lub różnicami w odpowiedzi nowotworu.</i></p> <p><i>C1 – seria przypadków lub inne badania obserwacyjne, w tym badania z nienastępującymi po sobie przypadkami z punktem końcowym całkowitego przeżycia w określonym czasie, śmiertelnością całkowitą, śmiertelnością specyficzną dla przyczyny lub starannie ocenioną jakością życia.</i></p> <p><i>C2 – seria przypadków lub inny projekt badania obserwacyjnego, w tym badania z nienastępującymi po sobie przypadkami z punktem końcowym przeżycia wolnego od zdarzeń, przeżycia wolnego od choroby lub różnic w przeżyciu wolnym od progresji.</i></p>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>SEOM 2019 (Hiszpania)</p>	<p>Wytyczne leczenia raka tarczycy Zróznicowany rak tarczycy (DTC)</p> <ul style="list-style-type: none"> Decyzję o leczeniu uzupełniającym należy podjąć po wielodyscyplinarnej ocenie ryzyka [III, B]. Ablacyjne leczenie jodem radioaktywnym należy stosować u pacjentów wysokiego ryzyka i rozważyć u pacjentów pośredniego ryzyka [III, A]. Leczenie jodem radioaktywnym jest pierwszym wyborem w przypadku zaawansowanego lub nawrotowego DTC z reagujących na leczenie jodem [III, B]. U większości chorych z przerzutowym DTC opornym na leczenie jodem radioaktywnym należy podawać lenwatyn b lub sorafen b [I, A]. <p><i>Stopnie rekomendacji: A – silne dowody na poparcie rekomendacji pozytywnej; B – umiarkowane dowody na poparcie rekomendacji pozytywnej; C – słabe dowody na poparcie rekomendacji; D – umiarkowane dowody na poparcie rekomendacji negatywnej; E – silne dowody na poparcie rekomendacji negatywnej</i></p> <p><i>Poziom dowodów: I – dowody pochodzące z ≥ 1 poprawnie przeprowadzonego RCT; II – dowody pochodzące z ≥ 1 dobrze zaprojektowanego badania klinicznego bez randomizacji: badania kohortowe, kliniczno-kontrolne (preferowane >1 ośrodk); z badań typu multiple time series; lub badania bez grupy kontrolnej wykazujący duży efekt (ang. dramatic results from uncontrolled experiments); III dowody pochodzące z opinii uznanych autorytetów, oparte na doświadczeniu klinicznym, badaniach opisowych lub raportach komisji eksperckich.</i></p>
<p>ETA 2019 (Europa)</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia i monitorowania zaawansowanego opornego na terapię jodem raka tarczycy</p>  <p>Algorytm podejmowania decyzji w leczeniu progresji po leczeniu jodem radioaktywnym w raku tarczycy [ETA 2019]</p> <ul style="list-style-type: none"> Przed rozpoczęciem leczenia MKI należy rozważyć leczenie miejscowe. Decyzja o rozpoczęciu MKI powinna obejmować czynniki medyczne związane z pacjentem (wiek, stan zdrowia, choroby współistniejące i przeciwwskazania) oraz preferencje pacjenta dotyczące leczenia. Leczenie MKI powinno być kontynuowane tak długo, jak istnieją dowody na korzyści kliniczne. Leczenie MKI należy zatrzymać w przypadku dostępności innej opcji terapeutycznej, zdarzeń niepożądanych nie do zniesienia, braku korzyści klinicznych lub na życzenie pacjenta. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych, dzienna dawka MKI powinna zostać zmniejszona, aby zachować równowagę między dobrą jakością życia a kontrolą choroby. Należy ściśle obserwować pacjentów przez pierwsze dwa miesiące leczenia za pomocą badań krwi, EKG i monitorowania klinicznego. Po 2-3 miesiącach terapii należy przeprowadzić pierwszą ocenę obrazową w celu weryfikacji skuteczności MKI. Wizyty kontrolne należy przeprowadzać co 2 tygodnie przez pierwsze 2 miesiące terapii MKI, następnie co miesiąc do pierwszych 6 miesięcy, co 3 miesiące w ciągu pierwszego roku, a następnie co 4 miesiące. <p>Wczesne zaangażowanie zespołu opieki paliatywnej jest wspomagane w celu optymalizacji kontroli objawów i wsparcia psychospołecznego u pacjentów z zaawansowaną TC.</p> <p>Należy rozważyć miejscowe terapie ablacyjne w celu złagodzenia określonych objawów.</p> <p>Należy rozważyć ogólnoustrojowe leczenie przerzutów do kości w celu zminimalizowania SRE.</p> <p><i>Stopień rekomendacji i poziom dowodów: nie podano.</i></p>

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi w leczeniu zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym zalecana jest terapia inhibitorami kinaz tyrozynowych – sorafenib lenwatynib w ramach 1 linii leczenia. Wytyczne NIH 2023, NCCN 2023, ESMO 2022 oraz PTN 2022 w ramach leczenia II linii zalecają

kabozantynib. Wytyczne amerykańskie i europejskie w ramach możliwych do zastosowania terapii wymieniają także selperkatynib oraz prelsetynib.

W przypadku braku możliwości (lub nieskuteczności) zastosowania terapii celowanej zalecane jest leczenie paliatywne (m.in. teleradioterapia, leczenie p.bólowe) oraz udział w badaniach klinicznych.

Zróżnicowany, zaawansowany rak tarczycy (DTC), po nieskuteczności/braku możliwości leczenia jodem radioaktywnym

I linia leczenia	sofarenib	lenwatynib
II linia leczenia	lenwatynib	kabozantynib 
Inne możliwości leczenia	paliatywnie leczenie lokoregionalne (m.in. radioterapia)	pralsetynib selperkatynib entrektyinib larotrektyinib
Legenda	terapie refundowane	terapie nierefundowane
	 oceniana interwencja	

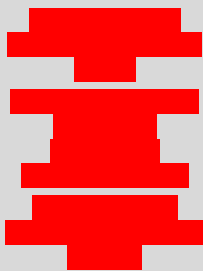
Ryc. 1. Postępowanie w przypadku pacjentów ze zróżnicowanym, zaawansowanym rakiem tarczycy, po nieskuteczności / braku możliwości leczenia jodem radioaktywnym

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 8 ekspertów klinicznych. Otrzymano 5 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej. Prof. dr hab. n. med. Marek Dedecjus – w ramach przesłanej opinii nie zawarł odpowiedzi na pytania dotyczące interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu.

Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert		prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, Łódź		dr n. med. Agnieszka Kolaszińska-Cwikła Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa	dr n. med. Joanna Streb Konsultantka Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej Szpital Uniwersytecki w Krakowie
Technologie medyczne aktualnie stosowane we wnioskowanym wskazaniu		brak	brak	<ul style="list-style-type: none"> opieka paliatywna radioterapia paliatywna Lenvatynib (uwzględniony w wytycznych) Kabozantynib (w ramach RDTL) 	<ul style="list-style-type: none"> leczenie operacyjne leczenie L-tyroksyną Leczenie supresyjne i substytucyjne (hormonalne) Lenvatyn b Kabozantynib
Odsetek pacjentów stosujących	aktualnie	-	0	<ul style="list-style-type: none"> opieka paliatywna ? radioterapia paliatywna 5-10% Lenvatynib (uwzględniony w wytycznych) 0% Kabozantynib (w ramach RDTL) 64 osoby ok 50% 	<ul style="list-style-type: none"> leczenie operacyjne ok 90% leczenie L-tyroksyną ok 95% Leczenie supresyjne i substytucyjne (hormonalne) ok 30% Lenvatyn b – nie ma Kabozantynib 25-30% (ok 20 pacjentów), procedura RDTL
	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii	-	0	<ul style="list-style-type: none"> radioterapia paliatywna 1 -3% Lenvatynib (uwzględniony w wytycznych) 0% Kabozantynib (w ramach RDTL) 80-90% 	<ul style="list-style-type: none"> leczenie operacyjne ok 70% leczenie L-tyroksyną ok 10% Leczenie supresyjne i substytucyjne (hormonalne) ok 10% Lenvatyn b – nie ma Kabozantynib – 5% będzie nadal leczonych, bo nie będą kwalifikowali się do PL
Najtańsza technologia stosowana we wnioskowanym wskazaniu		-	-	-	-
Najskuteczniejsza technologia stosowana we wnioskowanym wskazaniu		-	-	<ul style="list-style-type: none"> Kabozantynib 	<ul style="list-style-type: none"> Kabozantynib

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrów. poz. 2022.29), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- we wskazaniu NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY TARCZYCY (C73) w ramach katalogu chemioterapii: cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, ifosfamid, karboplatyna, winkrystyna, winorelbina;
- w ramach programu lekowego B.119 „Leczenie pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/pęcherzykowym/oksyfilnym – z komórek Hürthle’a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10 C73): sorafenib (I linia leczenia).

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Placebo	<p>„Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej interwencji — kabozantynib (Cabometyx) w leczeniu pacjentów z rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym po nieskutecznym leczeniu sorafenibem — brano pod uwagę stosowaną w Polsce praktykę kliniczną, ale również odnalezione wytyczne kliniczne dotyczące leczenia pacjentów w analizowanym wskazaniu.</p> <p>Najnowsze z odnalezionych wytycznych klinicznych (ESMO 2022, NCCN 2022) wskazują na stosowanie kabozantynibu w leczeniu pacjentów z zaawansowanym/przerzutowym DTC opornym na leczenie RET, u których nastąpiła progresja choroby po leczeniu inhibitorami kinaz (lenwatinibem/sorafenibem). Warto podkreślić, że w obojgu wytycznych wspomniane rekomendacje otrzymały najwyższy stopień zaleceń.</p> <p>Obecnie w Polsce w leczeniu zróżnicowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym refundowany jest wyłącznie sorafenib (I linia leczenia), zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 20 kwietnia 2023 r. Tym samym oceniana interwencja jest jedyną możliwą opcją terapeutyczną u pacjentów w analizowanym wskazaniu.</p> <p>W związku z powyższym nie ma w Polsce leku, który mógłby stanowić komparator dla kabozantynibu. Dlatego, biorąc pod uwagę Rozporządzenie MZ z 2021 roku, które mówi, że w przypadku braku technologii opcjonalnej należy porównać się z naturalnym przebiegiem choroby, głównym komparatorem dla kabozantynibu w praktyce klinicznej jest placebo”.</p>	Wybór zaakceptowany, patrz uwagi poniżej.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z 20 kwietnia 2023 r, na które powołuje się również wnioskodawca, w leczeniu raka tarczycy, istnieje możliwość zastosowania w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY TARCZYCY (C73): karboplatyny, cisplatyny, cyklofosfamidu, dakarbazyny, doksorubicyny, etopozydu, ifosfamid, winkrystyny oraz winorelbiny. Należy mieć jednak na uwadze, iż pomimo rekomendacji zamieszczonej w wytycznych NIH 2023 dotyczącej możliwości zastosowania chemioterapii, w europejskich wytycznych ESMO 2022 nie wymieniono chemioterapii jako opcji terapeutycznej, natomiast w polskich wytycznych (PTN 2022) wskazano, iż nie ma „udowodnionych naukowo wskazań do stosowania chemioterapii w DTC”, na co również wskazywali ankietowani przez Agencję eksperci.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi u pacjentów z wnioskowanym wskazaniem można zastosować terapię paliatywną. Jako komparator uwzględniono BSC w niemieckiej G-BA. W AWB wnioskodawcy wskazano natomiast „w celu oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, przyjęto, że pacjenci po nieskutecznym leczeniu sorafenibem poddawani są radioterapii paliatywnej stosowanej u chorych z rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym. Analogicznie do scenariuszy niniejszej analizy, przyjęto liczebność populacji na poziomie 63 osób oraz założono, że u każdego chorego stosowany jest maksymalnie jeden kurs radioterapii paliatywnej.[...] W analizie założono dalej, że leczenie pacjenta po wyłączeniu leczenia kabozantynibem nie będzie się różniło od leczenia pacjenta po leczeniu w ramach obecnego scenariusza. Pacjenci będą zatem otrzymywać najlepsze dostępne leczenie w ramach opcji finansowanych w Polsce.”

Należy mieć jednak na uwadze, iż zgodnie z opinią części (3 z 5) ankietowanych przez Agencję ekspertów klinicznych, w przypadku objęcia refundacją kabozantynibu może dojść do zmniejszenia wykorzystania zasobów aktualnie stosowanych w leczeniu pacjentów z wnioskowanym wskazaniem. W ramach możliwych oszczędności wskazano:

- zmniejszenie liczby hospitalizacji,
- zmniejszenie liczby procedur radioterapeutycznych,
- opóźnienie rozpoczęciu opieki paliatywnej,
- wydłużenie czasu do leczenia objawowego (np. p/bólowego).

Nieuwzględnienie ww. zmian nie jest uzasadnione i wiąże się z ograniczeniem wiarygodności przeprowadzonych analiz. Należy mieć jednak na uwadze, iż nieuwzględnienie zmniejszenia wykorzystania zasobów w ramach terapii paliatywnej jest założeniem konserwatywnym i może wiązać się z zaniżeniem kosztów po stronie komparatora, a także nie odzwierciedlać polskiej praktyki klinicznej.

Poważne wątpliwości analityków Agencji powoduje zrównanie przez wnioskodawcę stosowania we wnioskowanej populacji placebo z naturalnym przebiegiem choroby, czyli brakiem jakiegokolwiek leczenia (skutkującym m.in. brakiem kosztów komparatora w AE wnioskodawcy). Zgodnie z badaniem COSMIC-311, włączonym do analiz wnioskodawcy, u pacjentów zarówno w grupie badanej i w grupie komparatora stosowanie było najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care, BSC), na co zwrócił też uwagę wnioskodawca w ramach przekazanych uzupełnień ws. minimalnych wymagań. Zdaniem analityków Agencji, odpowiednim komparatorem dla wnioskowanej technologii powinno być placebo, rozumiane jako BSC.

Warto też zwrócić uwagę, iż w ramach wniosku refundacyjnego dla leku Nexavar (sorafenib) (nr w BIP Agencji: 293/2019¹; komentarz analityka Agencji: do analizy ekonomicznej przeprowadzonej na potrzeby wniosku dot. leku Nexavar odwoływał się wnioskodawca w AE) ocenianego w leczeniu I linii zróżnicowanego raka tarczycy, komparatorem dla ocenianej technologii było BSC. W czasie trwania oceny ww. wniosku w Polsce nie funkcjonował jeszcze żaden program lekowy skierowany do pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy.

¹ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6469-293-2019-zlc> (data dostępu: 6.06.2023 r.)

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem AKL wnioskodawcy była „ocena skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania Cabometyx (kabozantynib) w leczeniu pacjentów z rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym po nieskutecznym leczeniu sorafenibem”.

Komentarz analityków: należy mieć na uwadze, iż wskazany cel przeprowadzonych analiz nie jest zgodny z zapisami wnioskowanego programu lekowego, w związku z ograniczeniem populacji docelowej do pacjentów wcześniej leczonych sorafenibem. Zapisy proponowanego programu umożliwiają włączenie pacjentów leczonych wcześniej „leczeniem systemowym”.

Tabela 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
populacja	dorośli pacjenci ze zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym po nieskutecznym leczeniu sorafenibem (lub populacja, u której > 60% pacjentów stosowała sorafenib)	nie wskazano	Niezgodność z zapisami wnioskowanego programu lekowego tj.: nieuwzględnienie pacjentów mających przeciwwskazania do terapii jodem radioaktywnym oraz pacjentów leczonych innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej niż sorafenib. Należy jednak podkreślić, że ostatecznie do AKL wnioskodawcy włączono badanie, w którym pacjenci stosowali wcześniej sorafenib i/lub lenwatyn b, ponadto kryteria kwalifikacji obejmowały także pacjentów, u których wcześniejsza terapia jodem radioaktywnym nie mogła być zastosowana.
interwencja	kabozantynib w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego	nie wskazano	brak uwag
komparatory	placebo lub brak komparatora	nie wskazano	Wybór zaakceptowany (patrz. rozdz. 3.6 niniejszej AWA)
punkty końcowe	publikacje, w których analizowano co najmniej jeden z następujących punktów końcowych: skuteczność leczenia: <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji, • przeżycie całkowite, • odpowiedź na leczenie, <ul style="list-style-type: none"> ○ obiektywna odpowiedź na leczenie, ○ całkowita odpowiedź na leczeniem, • częściowa odpowiedź na leczenie, • stabilna postać choroby, • postępująca postać choroby, • czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, • czas trwania odpowiedzi na leczenie; bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenie niepożądane, • poważne zdarzenie niepożądane, • zgon z powodu zdarzenia niepożądanego, • zgon z dowolnej przyczyny, • przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego, 	doniesienia dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych oraz prace, których celem było badanie mechanizmów choroby i leczenia	brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> przerwanie leczenia z powodu poważnego zdarzenia niepożądanego 		
typ badań	<ul style="list-style-type: none"> analiza skuteczności eksperymentalnej — randomizowane kontrolowane badania kliniczne, analiza skuteczności praktycznej — badania pragmatyczne z randomizacją, obserwacyjne badania kliniczne oraz badania opisowe, analiza bezpieczeństwa — kontrolowane badania kliniczne, badania pragmatyczne z randomizacją, kliniczne badania kontrolne bez randomizacji, badania jednoramienne, badania obserwacyjne lub opisowe 	<ul style="list-style-type: none"> artykuły przeglądowe i poglądowe, listy do redakcji, analizy post-hoc, opisy przypadków, serie przypadków — jedynie w analizie bezpieczeństwa 	brak uwag
inne kryteria	nie wskazano	<ul style="list-style-type: none"> opracowania wtórne, protokoły z badań klinicznych (w przypadku braku dostępności wyników z badania) 	brak uwag

Dodatkowo wnioskodawca przeprowadził oddzielne wyszukiwanie dla opracowań wtórnych, szczegóły przedstawiono w rozdz. 2. AKL wnioskodawcy.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Autorzy przeglądu systematycznego wnioskodawcy w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych przeszukali następujące bazy informacji medycznych: Medline (via PubMed), Embase (Elsevier) oraz Cochrane Library (w procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień i wyszukiwarek internetowych), a także rejestry badań klinicznych: <http://www.clinicaltrials.gov> i <http://www.clinicaltrialsregister.eu>.

Jako datę ostatniego wyszukiwania wskazano 5 maja 2023 r.

W opinii analityków Agencji, po przekazanych dodatkowych wyjaśnieniach dotyczących opisu metodyki obejmującym strategię wyszukiwania, wyszukiwanie wnioskodawcy przeprowadzono w sposób prawidłowy w zakresie wykorzystanych baz bibliograficznych, doboru haseł i czułości.

Selekcji dokonano etapowo, kolejno na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcję oparto na przyjętych kryteriach włączenia i wykluczenia, zgodnych ze zdefiniowanym schematem PICOS. Selekcji dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy. W przypadku niezgodności między badaczami, prowadzono dyskusję do czasu osiągnięcia konsensusu (nie wskazano poziomu zgodności między analitykami).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne i aktualizujące (data wyszukiwania: 20.04.2023 r.) w bazach Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji oraz przedmiotowej jednostki chorobowej. W jego wyniku, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli 4 publikacje nieuwzględnione w przeglądzie wnioskodawcy (w tym 1 opublikowaną po dacie złożenia wniosku).

W ramach odpowiedzi na niespełnienie wymagań minimalnych, wnioskodawca uwzględnił 3 publikacje odnalezione w ramach wyszukiwania aktualizująco-weryfikującego Agencji (Brose 2022, Ji 2022, Su 2022). Dla 4. odnalezionej przez analityków Agencji publikacji, wnioskodawca przedstawił uzasadnienie wykluczenia z przeglądu.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją, w którym bezpośrednio porównano wnioskowaną technologię z placebo:

- COSMIC 311 – badanie RCT, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo kabozantynibu w dawce 60 mg dziennie vs placebo opisane w 15 publikacjach.

Do analizy wnioskodawcy włączono także 3 przeglądy systematyczne:

- Ji 2022 – przegląd systematyczny z metaanalizą, w którym dokonano oceny względnej skuteczności i bezpieczeństwa terapii celowanych stosowanych w leczeniu DTC opornego na leczenie jodem radioaktywnym;
- Jones 2021 – przegląd systematyczny z metaanalizą, w którym dokonano jakościowej analizy opcji leczenia II rzutu zaawansowanego/ opornego na leczenie DTC;
- Su 2022 – przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający skuteczność i bezpieczeństwo terapii inhibitorami kinaz tyrozynowych u dorosłych pacjentów z DTC opornym na leczenie jodem radioaktywnym.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 10. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Badania pierwotne			
COSMIC 311 NCT03690388* Brose 2022 <u>Źródło finansowania:</u> Exelixis	Międzynarodowe (w tym Polska), wielośrodkowe (164), podwójnie zaślepione badanie, w układzie 2 grup równoległych z randomizacją w stosunku 2:1. • typ hipotezy: superiority; • okres obserwacji: w zależności od punktu końcowego – dla oceny PFS ok. 20 mies. od włączenia pierwszego uczestnika; • interwencje: o KABO: 60 mg/d (w tabletkach po 60 lub 20 mg), o PLC: odpowiednie tabletki zawierające placebo. Pacjenci w obu grupach otrzymywali również najlepszą opiekę wspomagającą (BSC).	<u>Kryteria włączenia:</u> • histologicznie lub cytologicznie potwierdzona diagnoza DTC, • choroba mierzalna zgodnie z RECIST 1.1, • wcześniejsze leczenie lub uznanie za niekwalifikujących się do leczenia jodem-131 z powodu DTC, • wcześniejsze leczenie co najmniej jednym z następujących TKI ukierunkowanych na VEGFR w leczeniu DTC: lenwatinib lub sorafen b (dozwolone jest wcześniejsze stosowanie maksymalnie dwóch leków TKI ukierunkowanymi na VEGFR), • stan sprawności wg ECOG 0-1. <u>Kryteria wykluczenia:</u> • wcześniejsze leczenie którąkolwiek z następujących substancji: kabozantynib; inhibitor kinazy BRAF; ponad dwóch agentów TKI ukierunkowanych na VEGFR; więcej niż jedna terapia inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych; jeden schemat chemioterapii systemowej (monoterapia lub terapia złożona), • otrzymanie dowolnego typu drobnocząsteczkowego inhibitora kinazy w ciągu 2 tygodni lub 5 okresów półtrwania środka przed randomizacją, • otrzymanie dowolnego typu przeciwciała przeciwnowotworowego lub chemioterapii ogólnoustrojowej w ciągu 4 tygodni przed randomizacją, • otrzymanie radioterapii z powodu przerzutów do kości w ciągu 2 tygodni lub jakiegokolwiek innej radioterapii w ciągu 4 tygodni przed randomizacją, • przerzuty do mózgu lub nadtwardówkowe zapalenie mózgu, o ile nie są odpowiednio leczone. <u>Liczba pacjentów:</u> 258 KABO: 170; PLC: 88.	<u>Pierwszorzędowy:</u> • PFS; • ORR <u>Pozostałe (wybrane):</u> • OS; • czas trwania odpowiedzi, • zmiana stężeń tyreoglobuliny w surowicy; • bezpieczeństwo. • farmakokinetyka kabozantynibu, • powiązanie biomarkerów z wynikami leczenia, • jakość życia zawiązana ze zdrowiem, • korzystanie z opieki zdrowotnej.

* na stronie clinicaltrials.gov dostępne są dane dla analizy interim, wszystkie wyniki przedstawione w niniejszej AWA zaczerpnięto z publikacji Brose 2022.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 18. AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 2.2.2. AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy dokonano oceny jakości badania COSMIC 311 zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędów systematycznego zaproponowaną przez Cochrane Collaboration. Wnioskodawca ocenił ryzyko błędów

systematycznego jako niskie w każdej z domen. Wyniki oceny jakości badań wg wnioskodawcy, zweryfikowanej przez analityków Agencji zostały przedstawione w poniżej tabeli.

Tabela 11. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Handbook

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i uczestników	Zaślepienie oceny efektów leczenia	Kompletność danych	Raportowanie selektywne	Ogólne ryzyko
COSMIC 311	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie

Do oceny wiarygodności odnalezionych przeglądów systematycznych wykorzystano skalę AMSTAR 2. Wszystkie włączone do AKL przeglądy systematyczne oceniono jako krytycznie niskiej jakości (patrz rozdz. 2.2.3. AKL wnioskodawcy).

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „Głównym ograniczeniem analizy jest brak alternatywnej metody leczenia pacjentów z rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym po nieskutecznym leczeniu sorafenibem. Porównanie bezpośrednie kabozantynibu było możliwe jedynie z placebo (badanie COSMIC-311). Mimo braku dostępnej praktyki lekarskiej uzyskano istotność statystyczną dla pierwszorzędowych punktów końcowych”.
- „Wyniki przeprowadzonego przeglądu badań zarejestrowanych w bazach *ClinicalTrials.gov* oraz *ClinicalTrialsRegister.eu* nie wykazały także, aby w najbliższej przyszłości pojawiły się takie dane (nie odnaleziono żadnego trwającego aktualnie badania, w którym kabozantynib porównywano by do komparatora innego niż placebo w analizowanym wskazaniu)”.
- „Kolejnym ograniczeniem jest mała liczba włączonych badań dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa kabozantynibu. Zidentyfikowano jedno randomizowane badanie porównujące bezpośrednio terapię wnioskowaną z placebo. Jest to badanie COSMIC-311 obejmujące populację 187 pacjentów”.
- „Dodatkowym ograniczeniem jest sposób przedstawienia wyników skuteczności i bezpieczeństwa w badaniu COSMIC-311. W badaniu pacjenci mogli dokonać redukcji dawki stosowanego leku. Modyfikacja dawki była zalecana w przypadku trudnych do tolerowania zdarzeń niepożądanych stopnia 2 oraz zdarzeń niepożądanych stopnia 3 lub 4. Przerwy w dawkowaniu były dozwolone na okres do 8 tygodni lub dłużej, niemniej tylko za zgodą sponsora. Dawkę można było zmniejszyć z 60 mg do 40 mg na dobę, a następnie do 20 mg na dobę. Zgodnie z wynikami badania 56% pacjentów w grupie stosującej kabozantynib dokonało redukcji dawki, dodatkowo 22% pacjentów dokonało ponownego zmniejszenia dawki. Fakt ten może wpływać na jakość wyników skuteczności, że względu na przyjmowanie przez część pacjentów dawki niższej niż zalecana w analizowanym wskazaniu (60 mg raz na dobę)”.
- „Ponadto w odnalezionym badaniu nie osiągnięto drugorzędowego punktu końcowego jakim było przeżycie całkowite, chociaż analiza OS w populacji ITT wskazuje na skuteczność kabozantynibu w zakresie tego punktu końcowego. Dane dotyczące przeżycia całkowitego były ograniczone ze względu na stosunkowo krótki okres obserwacji, wielkość populacji objętej badaniem oraz możliwość przejścia pacjentów z grupy stosującej placebo na leczenie kabozantynibem po odślepieniu badania”.
- „Badanie było sponsorowane przez producentów, jednak fakt wykorzystywania w nim obiektywnych punktów końcowych powoduje, że wyniki należy uznać za wiarygodne”.
- „Dodatkowo nie odnaleziono żadnego badania, które umożliwiłoby przeprowadzenie analizy skuteczności praktycznej kabozantynibu w analizowanym wskazaniu, co wynika z daty rejestracji”.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W badaniu COSMIC 311 w ramieniu KABO 39 (23%) pacjentów oraz w grupie PLC 21 (24%) pacjentów stosowała wcześniejsze leczenie sorafenibem i lenwatynibem. Jak wskazał wnioskodawca „jedynym obecnie refundowanym w Polsce inhibitorem kinaz tyrozynowych jest sorafenib. Można zatem założyć, że wszyscy pacjenci wymagający leczenia inhibitorem kinaz tyrozynowych otrzymają terapię sorafenibem – w innym przypadku leczenie wiązałoby się ze znacznymi kosztami poniesionymi przez pacjentów”. Tym samym populacja włączona do badania, w której część pacjentów stosowało 2 inhibitory kinaz tyrozynowych może różnić się od populacji włączanej do proponowanego programu lekowego.

- W badaniu COSMIC 311 nie oceniano jakości życia uczestników badania.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

Nie wskazano.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Wnioskodawca w ramach odpowiedzi na pismo ws wymagań minimalnych wskazał, iż na prośbę Agencji „w analizie uwzględniono publikację Brose 2022. Ze względu na datę odcięcia identyczną jak we wcześniej włączonych do analizy publikacjach (8 lutego 2021 r.), wyniki przedstawione wcześniej w ramach analizy klinicznej nie uległy zmianie”. Należy mieć jednak na uwadze, iż w publikacji Brose 2021 przedstawiono analizę interim (jedynie dla części pacjentów ITT – 187 w Brose 2021 vs 258 w Brose 2022), zatem wyniki z publikacji Brose 2021 i Brose 2022 nie są identyczne. W ramach niniejszej AWA przedstawiono wyniki na podstawie publikacji Brose 2022.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wszystkie poniższe dane sprawdzono z publikacjami źródłowymi, a ich wyniki zostały zweryfikowane przez analityka Agencji. W przypadku rozbieżności podawano wynik oszacowany przez analityka Agencji.

Wyniki, dla których między porównywanymi technologiami wykazano różnice istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką.

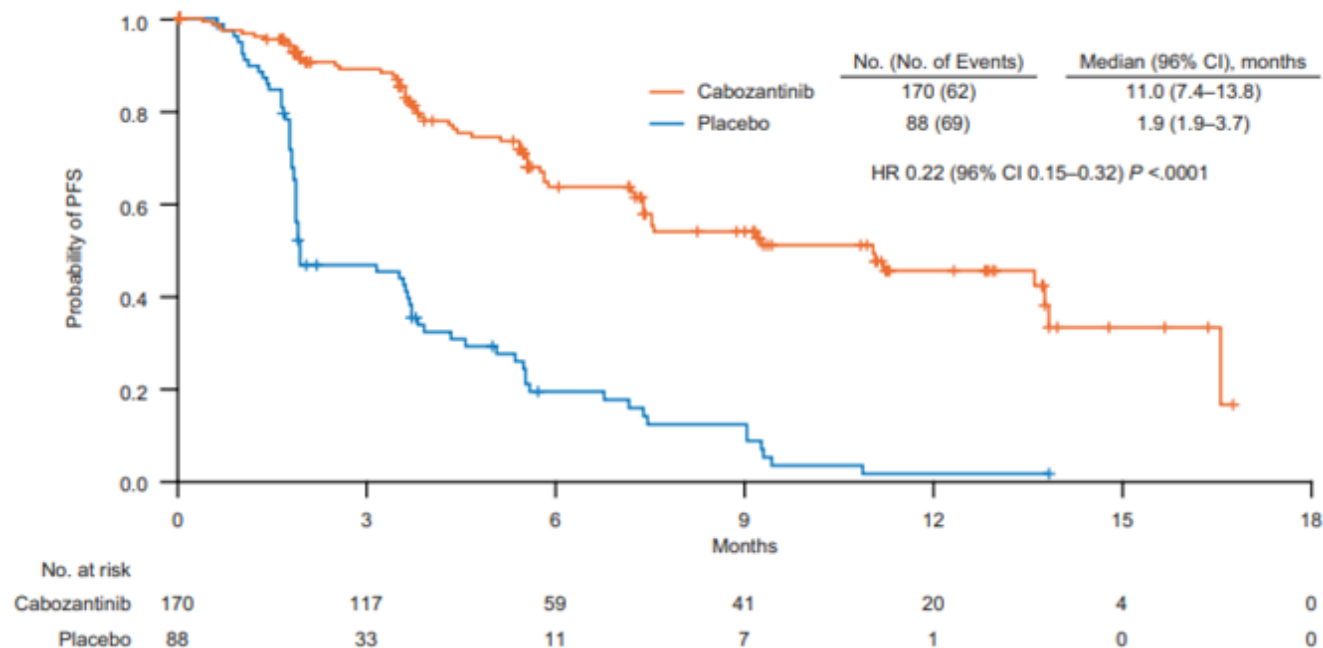
PFS

W momencie odcięcia mediana obserwacji wynosiła 10,1 mies. Mediana PFS była istotnie statystycznie dłuższa w grupie KABO, w porównaniu do PLC HR = 0,15 96% CI: 0,15; 0,31). Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 12. Wyniki analizy skuteczności: PFS (Brose 2022)

Populacja	Horyzont, mediana (mies.)	Kabozantynib, mediana (mies.)	Placebo, mediana (mies.)	HR (CI)
ITT	10,1	11 miesięcy	1,9 miesiąca	0,22 (95% CI 0,15; 0,31)
ITT	10,1	11 miesięcy	1,9 miesiąca	0,22 (96% CI 0,15; 0,32)*

*niestratyfikowany test dokładny Fishera



Ryc. 2. Przeżycie wolne od progresji (Brose 2022)

Wyniki analiz przeżycia przedstawione w publikacji Brose 2022 dotyczące przeżycia wolnego od progresji w subpopulacji badania COSMIC 311 wydają się nie spełniać założenia proporcjonalnego hazardu. Niedostępne były dodatkowe informacje pozwalające zweryfikować założenie.

ORR

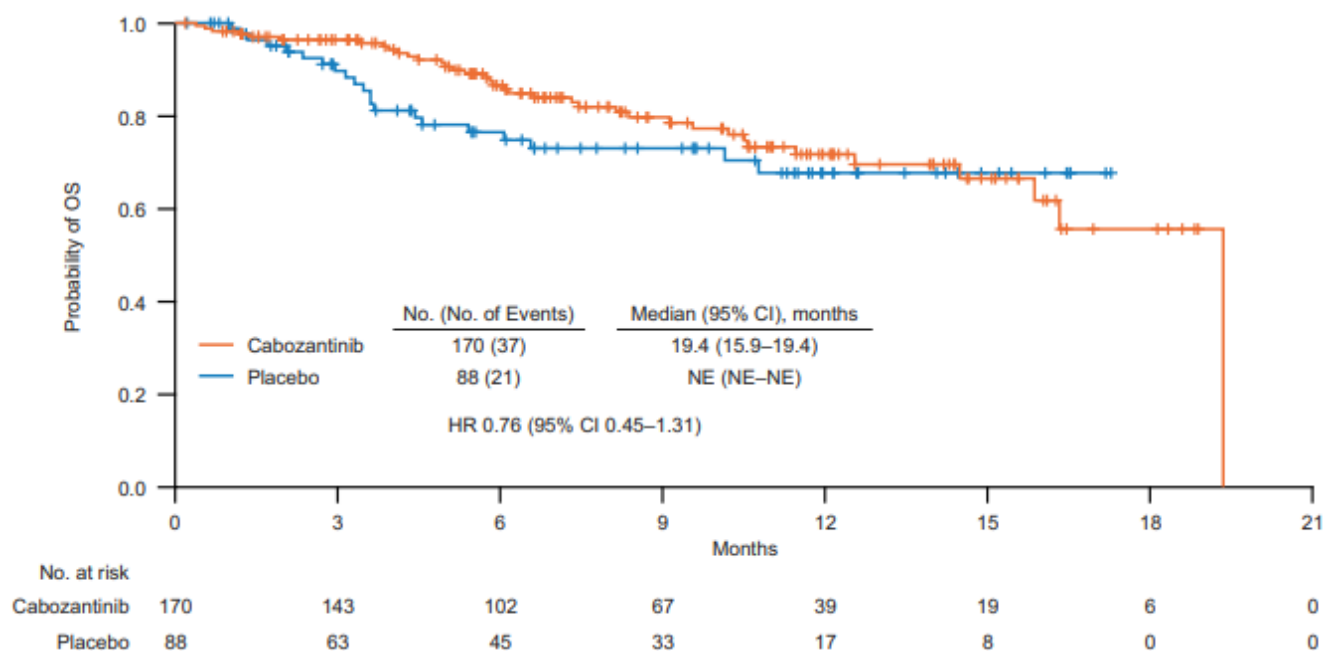
W ramach odsetka obiektywnych odpowiedzi odnotowano istotną statystycznie przewagę KABO vs PLC: OR = 22,78 (95% CI: 1,36; 381,98) w populacji ITT, dla OITT (populacja pierwszych 100 losowo przydzielonych pacjentów) nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy.

Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności – obiektywna odpowiedź na leczenie (Brose 2022)

Populacja	Horyzont, mediana (mies.)	KABO n/N (%)	PLC n/N (%)	OR, RD (95%CI)	NNT (95% CI)
OITT	8,9	10/67 (14,90)	0/33 (0,0)	OR = 12,23 (0,69; 215,55)	6,70 NNT (4,10; 18,41) NNT
				RD = 14,93 (5,43; 24,42)	
ITT	10,1	19/170 (11,20)	0/88 (0,0)	OR = 22,78 (1,36; 381,98)	8,95 NNT (6,18; 16,22) NNT
				RD = 11,18 (6,17; 16,19)	

OS

W grupie KABO odnotowano 37 (21,76%) zgonów, w grupie PLC 21 (23,86%). Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy. Pomimo przejścia 40 pacjentów z placebo na kabozantynib, obserwowano tendencję do poprawy przeżywalności w grupie otrzymującej kabozantynib HR 0,76 (95% CI, 0,45–1,31).



Ryc. 3. Przeżycie całkowite w badaniu COSMIC 311 (Brose 2022)

W AKL wnioskodawcy dla punktów końcowych dotyczących odpowiedzi całkowitej, odpowiedzi częściowej, stabilnej postaci choroby, stabilnej postaci choroby trwającej co najmniej 16 tygodni, postępującej postaci choroby, odsetka stabilizacji choroby, czasu trwania odpowiedzi na leczenie, czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie, czasu trwania ekspozycji na leczenie, redukcji zmian nowotworowych, zmniejszenia stężenia tyreoglobuliny w surowicy (rozdz. 6.4-14 AKL wnioskodawcy) **przedstawiono nieaktualne dane** z analizy interim – Brose 2021.

W niniejszej AWA dla ww. punktów końcowych przedstawiono najnowsze dane z publikacji Brose 2022.

W ramach oceny drugorzędowych punktów końcowych w badaniu COSMIC 311 nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ramach ilorazów szans dla odpowiedzi całkowitej oraz odpowiedzi częściowej. Odnotowano natomiast istotne statystycznie różnice na korzyść KABO w porównaniu do PLC w ramach uzyskania stabilnej postaci choroby, stabilnej postaci choroby trwającej co najmniej 16 tygodni, występowania postępującej postaci choroby oraz odsetka stabilizacji choroby.

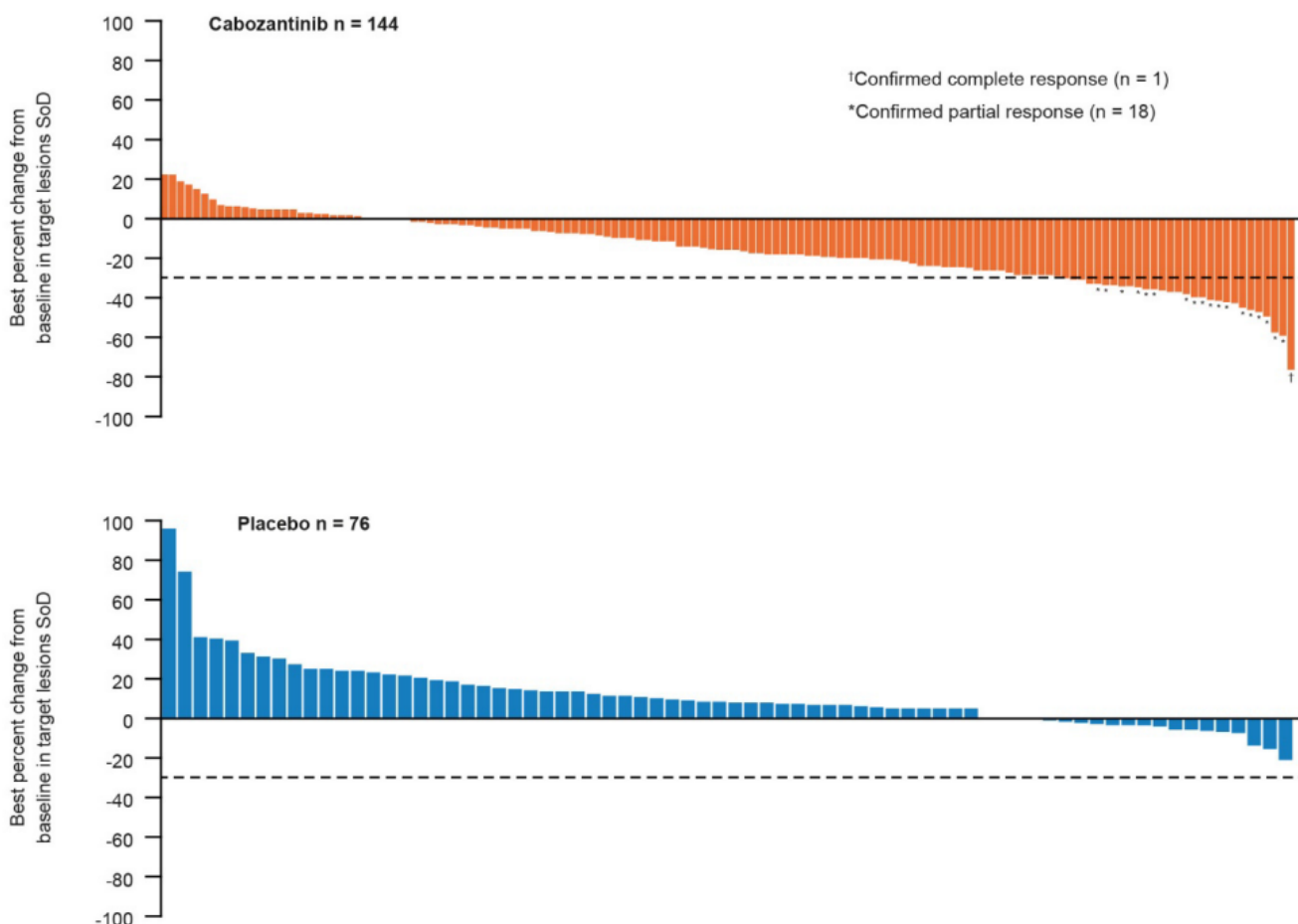
Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności w badaniu COSMIC 311 (Brose 2022)

Punkt końcowy	n (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
	KABO N=170	PLC N=88			
odpowiedź całkowita	1	0	1,57 (0,06; 38,85)	0,01 (-0,02; 0,03)	-
odpowiedź częściowa	11	0	12,76 (0,74; 219,15)	0,06 (0,02; 0,11)	-16 (-10; -42)
stabilna postać choroby	117	34	3,51 (2,05; 6)	0,3 (0,18; 0,43)	-4 (-3; -6)
stabilna postać choroby trwająca co najmniej 16 tygodni	71	17	3 (1,63; 5,52)	0,22 (0,11; 0,34)	-5 (-3; -9)
postępującej postaci choroby	11	42	0,08 (0,04; 0,16)	-0,41 (-0,52; -0,3)	3 (4; 2)
odsetek stabilizacji choroby	90	17	4,7 (2,56; 8,64)	0,34 (0,22; 0,45)	-3 (-3; -5)

U 80% pacjentów w grupie KABO doszło do zmniejszenia zmian nowotworowych w porównaniu do 24% w ramieniu PLC. Na poniższym wykresie przedstawiono maksymalny procent redukcji (wyniki poniżej 0) lub minimalny wzrost (wyniki powyżej 0) względem początku badania w sumie średnic docelowych zmian

chorobowych przed progresją choroby lub rozpoczęciem jakiegokolwiek nieprotokołowego leczenia przeciwnowotworowego. Przedstawiono tylko pacjentów z co najmniej 1 oceną początkową i końcową. Oszacowany OR = 12,78 (95% CI: 6,56; 24,91).



Ryc. 4. Zmiana wielkości zmian nowotworowych w badaniu COSMIC 311 (Brose 2022)

* Wyniki oznaczone gwiazdką oznaczają osiągnięcie częściowej odpowiedzi, natomiast oznaczone 1 odpowiedź całkowitą.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Mediana czasu trwania ekspozycji na kabozantynib wynosiła 6,0 miesięcy (zakres 0,2–18,8 miesięcy), na placebo 2,6 miesiąca (zakres 0,2–15,2 miesiąca).

Zmniejszenie dawki z powodu zdarzeń niepożądanych (AE's) było konieczne w 67% i 3% pacjentów w ramionach otrzymujących odpowiednio kabozantynib i placebo; mediana średniej dawki dobowej wynosiła 39,5 mg (zakres od 9,5 do 60,0 mg) dla kabozantynibu i 59,9 mg (zakres 18,4–68,3 mg) dla placebo. Przerwanie leczenia z powodu leczenia zdarzeń niepożądanych niezwiązanych z DTC stwierdzono u 9% pacjentów w grupie KABO i u 0% pacjentów w grupie PLC.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Wyniki analizy bezpieczeństwa badanie COSMIC 311 (Brose 2022)

AE's	n (%)							
	KABO (N = 170)				PLC (N=88)			
	Stopnie 1-2	Stopień 3	Stopień 4	Stopień 5	Stopnie 1-2	Stopień 3	Stopień 4	Stopień 5
Jakiegolwiek AE	46 (27)	95 (56)	11 (6)	14 (8)	49 (56)	23 (26)	2 (2)	1 (1)
Biegunka	92 (54)	13 (8)	0	0	3 (3)	0	0	0
Zespół ręka-stopa	63 (37)	17 (10)	0	0	1 (1)	0	0	0
Nadciśnienie	34 (20)	19 (11)	1 (1)	0	1 (1)	2 (2)	0	0

Spadek apetytu	48 (28)	5 (3)	0	0	11 (13)	0	0	0
Zmęczenie	34 (20)	15 (9)	0	0	7 (8)	0	0	0
nudności	44 (26)	4 (2)	0	0	2 (2)	0	0	0
Wzrost ALT	42 (25)	1 (1)	0	0	1 (1)	1 (1)	0	0
Wzrost AST	42 (25)	0	0	0	2 (2)	0	0	0
Hipokalcemia	29 (17)	8 (5)	5 (3)	0	1 (1)	2 (2)	0	0
Spadek masy ciała	33 (19)	4 (2)	0	0	2 (2)	0	0	0
Wymioty	28 (16)	3 (2)	0	0	7 (8)	0	0	0
Zapalenie żołądka	24 (14)	6 (4)	0	0	2 (2)	0	0	0
Astenia	25 (15)	4 (2)	0	0	12 (14)	0	0	0
Zapalenie błony śluzowej	26 (15)	3 (2)	0	0	0	0	0	0
Hipomagnezja	25 (15)	2 (1)	0	0	3 (3)	0	0	0
Proteinuria	23 (14)	4 (2)	0	0	2 (2)	0	0	0
Duszności	20 (12)	3 (2)	0	0	13 (15)	2 (2)	1 (1)	0
Kaszel	16 (9)	0	0	0	17 (19)	0	0	0

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego wnioskodawcy odnaleziono aktualizację uwzględnionego w AKL wnioskodawcy badania COSMIC 311. W ramach AKL wnioskodawcy jedynie dla wybranych punktów końcowych przedstawiono aktualne dane, dlatego w niniejszej AWA przedstawiono zaktualizowane wyniki na podstawie publikacji Brose 2022. W ramach aktualizacji odnaleziono również opracowania wtórne, które zostały uwzględnione w aktualizacji AKL wnioskodawcy i omówione w rozdz. 4.3 niniejszej AWA.

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

Profil bezpieczeństwa na podstawie ChPL Cabometyx (ostatnia aktualizacja 5.12.2022 r.)

Najczęstsze poważne działania niepożądane związane ze stosowaniem leku w populacji z DTC (występujące u $\geq 1\%$ pacjentów) to:

- biegunka;
- wysięk opłucnowy;
- zapalenie płuc;
- zatorowość płucna;
- nadciśnienie tętnicze;
- niedokrwistość;
- zakrzepica żył głębokich;
- hipokalcemia;
- martwica kości szczęki;
- ból;
- erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa;
- wymioty;
- zaburzenia czynności nerek.

W analizie klinicznej wnioskodawcy wskazano, iż przeprowadzono wyszukiwanie dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Cabometyx na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency, EMA), amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) oraz Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), a także w bazach gromadzących zgłoszenia na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków: European database of suspected adverse drug reaction report (EudraVigilance), FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) oraz DrugLib. Data ostatniego przeszukiwania ww. stron to: 18.07.2022 r.

„Informacje na temat bezpieczeństwa preparatu Cabometyx (kabozantynib) odnaleziono w europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (EudraVigilance).

Zgodnie z danymi do 16 lipca 2022 roku odnotowano ogółem 3 508 doniesień o zdarzeniach niepożądanych dla produktu Cabometyx. Najwięcej zdarzeń wystąpiło w populacji pacjentów w wieku od 65 do 85 lat. Wśród mężczyzn odnotowano 2 495 doniesień o zdarzeniach niepożądanych. Najczęściej występującymi zdarzeniami były zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaburzenia ogólne i dolegliwości w miejscu podania, choroby skóry i tkanki podskórnej oraz nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone.

Zgodnie z danymi do 16 lipca 2022 roku odnotowano ogółem 4 074 doniesień o zdarzeniach niepożądanych dla substancji czynnej kabozantynib. Najwięcej zdarzeń wystąpiło w populacji pacjentów w wieku od 65 do 85 lat. Wśród mężczyzn odnotowano 2 877 doniesień o zdarzeniach niepożądanych. Najczęściej występującymi zdarzeniami były zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaburzenia ogólne i dolegliwości w miejscu podania, choroby skóry i tkanki podskórnej oraz nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone”.

Nie odnaleziono żadnych dodatkowych informacji, które nie zostały ujęte w ChPL Cabometyx, aktualnej na dzień zakończenia prac nad niniejszą AWA.

Analitik Agencji w dniu 31.05.2023 r. przeprowadził weryfikująco-aktualizujące wyszukiwanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Cabometyx (kabozantynib) na stronach internetowych URPL oraz EMA. W ramach wyszukiwania własnego analitycy Agencji nie zidentyfikowali żadnych komunikatów bezpieczeństwa, które nie zostałyby ujęte w aktualnych zapisach ChPL Cabometyx.

4.3. Komentarz Agencji

W analizie klinicznej wnioskodawcy wskazano na brak istotnych statystycznie różnic w ramach OS. W ramach oceny PFS wnioskodawca wskazał na istotną statystycznie przewagę KABO nad PLC (HR = 0,22 (95% CI: 0,15; 0,31)). Należy mieć na uwadze, iż na podstawie wyników przedstawionych w publikacji Brose 2022 dotyczących przeżycia wolnego od progresji w subpopulacji badania COSMIC 311 wydają się nie spełniać założenia proporcjonalnego hazardu. Nie dostępne były dodatkowe informacje pozwalające zweryfikować założenie.

Analiza pozostałych punktów końcowych wykazała istotną statystycznie przewagę KABO nad PLC w zakresie uzyskania stabilnej postaci choroby, stabilnej postaci choroby trwającej co najmniej 16 tygodni, występowania postępującej postaci choroby oraz odsetka stabilizacji choroby.

Wyniki analizy bezpieczeństwa wykazały, iż stosowanie KABO wiązało się z koniecznością zmniejszenia dawki u 67% pacjentów, natomiast u 9% pacjentów konieczne było przerwanie terapii. Do najczęściej zgłaszanych zdarzeń niepożądanych należały: biegunka, zespół ręka-stopa, nadciśnienie, zmęczenie, nudności, zwiększenie aktywności AST i ALT.

Wnioskodawca w ramach odpowiedzi na pismo ws wymagań minimalnych wskazał, iż w przeprowadzonym przeglądzie wykluczono badania przeprowadzone na grupie pacjentów niekwalifikujących się do leczenia jodem radioaktywnym, ponieważ „W badaniu przeprowadzonym na grupie pacjentów niekwalifikujących się do takiego leczenia populacja różniłaby się znacząco od rzeczywistej populacji wymagającej terapii kabozantynibem, w związku z czym wykluczenie takich badań z przeprowadzonej analizy klinicznej jest uzasadnione”.

Należy mieć jednak na uwadze, iż nie jest konieczne przedstawianie wyników wyłącznie badań o najbardziej zbliżonej populacji, w przypadku, gdy prowadzi to do nieuwzględnienia części populacji w analizie. Tym samym przedstawienie dodatkowego badania, które umożliwi przeprowadzenie analizy skuteczności i bezpieczeństwa jedynie dla części populacji, która w innym wypadku zostałaby pominięta, poprawia jakość analizy i zmniejsza niepewność wnioskowania.

Wnioskodawca w przeglądzie opracowań wtórnych włączył 3 przeglądy systematyczne z metaanalizą, w tym 2 odnoszące się do oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii celowanych w leczeniu DTC (Ji 2022, Su 2022) oraz 1 przegląd systematyczny Jones 2021, w którym przeanalizowano pojawiające się opcje leczenia II rzutu zaawansowanego/opornego na leczenie zróżnicowanego raka tarczycy .

W przeglądzie Jones 2021 włączono dwa badania dotyczące stosowania kabozantynibu w populacji pacjentów z zróżnicowanym rakiem tarczycy. „Jedno z włączonych badań (NCT02041260) dotyczyło stosowania kabozantynibu w ramach I linii leczenia, kolejne (NCT01811212) było nierandomizowanym, jednoramiennym badaniem II fazy oceniającym skuteczność kabo-zantynibu wśród pacjentów z opornym na leczenie jodem radioaktywnym DTC, u których nastąpiła progresja choroby w leczeniu dowolnym inhibitorem kinazy tyrozynowej (TKI, ang. tyrosine kinase inhibitors) ukierunkowanym na VEGFR”.

Zarówno do przeglądu Ji 2022, jak i Su 2022 włączono 1 badanie RCT w którym oceniono skuteczność kabozantynibu – przedstawione w ramach niniejszej AWA badanie COSMIC 311. W przeglądzie Ji 2022 dokonano porównania skuteczności terapii celowanych vs placebo, natomiast w przeglądzie Su 2022 dokonano zbiorczej oceny MKI vs PLC (w obu opracowaniach nie odniesiono się do KABO).

Autorzy opracowania Ji 2022 wnioskuje, iż: „Ukierunkowane terapie wykazały bardzo dobrą skuteczność w leczeniu jodoopornego DTC w porównaniu z placebo. Terapia lenwatynibem była związana z najlepszym PFS, podczas gdy apatynib wykazał najlepszy OS, w porównaniu z innymi aktywnymi terapiami celowanymi. U pacjentów, stosujących lenwatynib lub apatynib odnotowano więcej działań niepożądanych. Do oceny skuteczności i bezpieczeństwa i bezpieczeństwa leków celowanych u pacjentów z jodoopornym DTC konieczne jest przeprowadzenie wysokiej jakości RCT head-to-head”.

Zgodnie z wnioskami autorów opracowania Su 2022: „MKI stanowią obiecującą opcję leczenia dla pacjentów jodoopornym DTC, obecnie stanowią preferowaną metodę leczenia, ich stosowanie może znacznie wydłużyć PFS i OS”.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej (AE) wnioskodawcy „było określenie ekonomicznej zasadności objęcia leku Cabometyx (substancja czynna kabozantynib) finansowaniem ze środków w leczeniu pacjentów z rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym po nieskutecznym leczeniu sorafenibem. Podmiot odpowiedzialny wnioskuję o refundację leku w ramach istniejącego programu lekowego B.119 pt. „Leczenie pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/pęcherzykowym/oksyfilym — z komórek Hürthle'a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10: C-73)”.

W ramach analizy ekonomicznej wskazano, iż komparatorem dla kabozantynibu jest: naturalny przebieg choroby. Jako uzasadnienie takiego wyboru, wnioskodawca wskazał, iż „Obecnie w Polsce w leczeniu zróżnicowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym refundowany jest wyłącznie sorafenib (I linia leczenia), zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2023 r. (...). Tym samym oceniana interwencja jest jedyną możliwą opcją terapeutyczną u pacjentów w analizowanym wskazaniu. W związku z powyższym nie ma w Polsce leku, który mógłby stanowić komparator dla kabozantynibu. Dlatego, biorąc pod uwagę Rozporządzenie MZ z 2021 roku (...), które mówi, że w przypadku braku technologii opcjonalnej należy porównać się z naturalnym przebiegiem choroby, głównym komparatorem dla kabozantynibu w praktyce klinicznej jest naturalny przebieg choroby (który odpowiada w badaniu klinicznym COSMIC-311 pacjentom przyjmującym placebo)”.

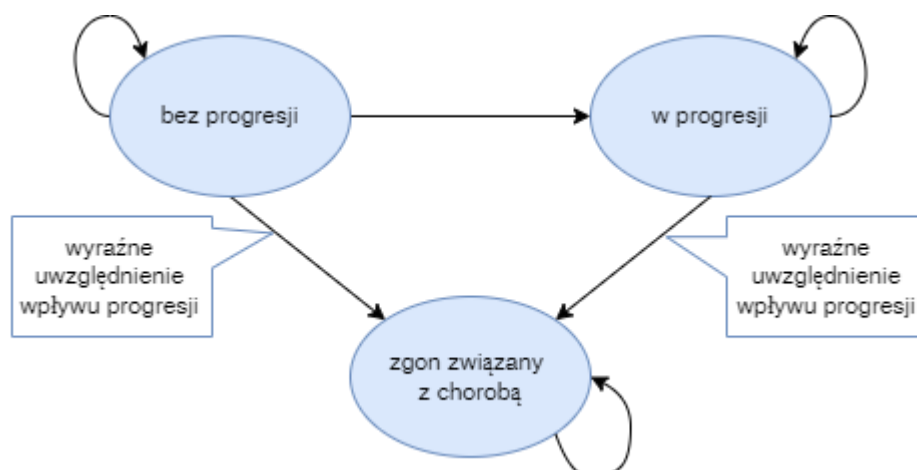
Zastosowano analizę kosztów użyteczności (ang. cost-utility analysis, CUA), którą wykonano z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). Wnioskodawca wskazał, iż w AE perspektywa NFZ jest tożsama z perspektywą wspólną (NFZ + pacjent): „ponieważ nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorcy. Z tego względu perspektywa wspólna nie została wyodrębniona, zaś wyniki uzyskane z perspektywy płatnika można traktować jako wyniki także dla perspektywy wspólnej”. Dodatkowo przeprowadzono analizę kosztów efektywności (ang. cost-effectiveness analysis, CEA). Przyjęto dożywotni horyzont czasowy (wynoszący 35 lat, „dla którego 65-letni pacjent, tj. pacjent w wieku równym średniej w analizowanej populacji w badaniu COSMIC-311 (...), dożyje 100 lat”). W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne, krótsze, długości horyzontu czasowego.

Analizę ekonomiczną wnioskodawcy przeprowadzono przy wykorzystaniu programu Microsoft Excel 365. Zastosowano model zagraniczny, który dostosowano do warunków polskich w zakresie: uwzględnionych stóp dyskontowych, tablic trwania życia i kosztów jednostkowych. „Model łączący użyteczność z wynikami klinicznymi został stworzony przy użyciu dwóch różnych podejść/struktur – trójstanowego modelu Markowa oraz modelowania PSM (ang. partitioned survival model).” W ramach analizy podstawowej wykorzystano model Markowa, natomiast model PSM uwzględniono w scenariuszowej analizie wrażliwości.

W ramach zastosowanego modelu Markowa uwzględniono 3 stany zdrowia:

- stan przed progresją choroby lub bez progresji choroby (PF);
- stan po progresji choroby lub postępująca postać choroby (PD);
- zgon.

„(...) prawdopodobieństwo przejścia po progresji choroby dla grupy placebo zostały przyjęte jako podobne do tych w grupie kabozantynibu w celu odzwierciedlenia podobnej śmiertelności po progresji choroby dla obu analizowanych grup”.



Rysunek 5. Schemat modelu ekonomicznego wnioskodawcy – model Markowa

W modelu przyjęto długość cyklu wynoszącą 1 miesiąc (tj. 30,4375 dni). „(...) w modelu Markowa zastosowano korektę połowy cyklu, aby uwzględnić, że przejścia między stanami mogą wystąpić w dowolnym momencie cyklu, nie tylko na początku lub na końcu każdego cyklu. W podejściu PSM nie zastosowano korekty połowy cyklu, ponieważ wyprowadza ona obciążenie stanu zdrowia bezpośrednio na podstawie obserwowanych w badaniu/ekstrapolowanych krzywych przeżycia (tj. PFS i OS), a tym samym dokładnie oddaje strukturę czasu pobytu w poszczególnych stanach klinicznych”.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Skuteczność oraz bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych ustalono na podstawie wyników badania klinicznego uwzględnionego w AKL wnioskodawcy: COSMIC-311, wykorzystując wyniki dla OS i PFS.

Odsetek zgonów oszacowano osobno dla poszczególnych stanów w modelu (tj. PF i PD), wykorzystując prawdopodobieństwa przejść między stanami. Natomiast śmiertelność niezwiązaną z chorobą zaczerpnięto z tablic trwania życia dla polskiej populacji, na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS).

Uwzględnione koszty

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty wnioskowanego leku;
- koszty podania leków w ramach programu lekowego;
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

W analizie podstawowej

Wnioskodawca założył, iż „w zakres kosztów ponoszonych w naturalnym przebiegu choroby wchodzi koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszty opieki paliatywnej”. Przyjęto natomiast, że

Założono, że pacjenci otrzymają kabozantynib

Koszty diagnostyki i monitorowania zaczerpnięto z rocznej wyceny ryczałtowej obowiązującej w aktualnie realizowanym programie lekowym B.119 „Leczenie pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/pęcherzykowym/oksyfilnym – z komórek Hürthle'a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10 C73)”. Uwzględniono średni koszt za cykl świadczeń: dla 1 roku terapii oraz świadczenia dla 2 i kolejnych lat terapii.

W modelu uwzględniono możliwość występowania następujących zdarzeń niepożądanych: zespołu erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, nadciśnienia, biegunki, zmęczenia oraz hipokalcemii. Założono, iż koszty leczenia ww. zdarzeń niepożądanych będą ponoszone jednorazowo, w pierwszym cyklu leczenia. „Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych określono na podstawie ankiety dotyczącej zużycia zasobów, przeprowadzonej na potrzeby przygotowania analizy ekonomicznej produktu Cabometyx² we wskazaniu leczenia zaawansowanego raka nerki (...). Podejście to odzwierciedla polską praktykę kliniczną i zostało pozytywnie zaopiniowane przez AOTMiT. W analizie przyjęto, że zdarzenia niepożądane, takie jak hipokalcemia są diagnozowane i leczone w ramach monitorowania leczenia w programie lekowym i nie naliczono dla nich dodatkowych kosztów”.

W AE wnioskodawcy „jako koszt opieki paliatywnej przyjęto, analogicznie do analizy ekonomicznej dla sorafenibu³ (...), koszt radioterapii paliatywnej stosowanej u chorych z rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym”. Powołując się na dane literaturowe (Leppert 2012), wskazano, iż w radioterapii paliatywnej najczęściej stosuje się dawki frakcyjne.

„Dla każdej kategorii kosztów koszty jednostkowe pomnożono przez częstotliwość wykorzystywania różnych zasobów w ramach każdego cyklu w każdym stanie zdrowia, aby uzyskać koszt na cykl na stan zdrowia. Te koszty na cykl zostały następnie pomnożone przez rozkład pacjentów w każdym stanie zdrowia na cykl, aby obliczyć całkowite koszty na cykl i ostatecznie zsumowane dla wszystkich cykli, aby uzyskać koszty całkowite.”

Użyteczności stanów zdrowia

W analizie podstawowej AE wnioskodawcy, wartości użyteczności zaczerpnięto

. W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne wartości użyteczności,

Spadek wartości użyteczności związany z występowaniem zdarzeń niepożądanych

Dyskontowanie

W trakcie modelowania CUA uwzględniono następujące roczne stopy dyskontowe: 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

W tabeli poniżej przedstawiono najważniejsze koszty i założenia uwzględnione w modelu wnioskodawcy.

Tabela 16. Wyniki analizy podstawowej

Parametr		Wartość / założenie	Źródło
Charakterystyka pacjentów	wiek, średnia (SE) [lata]	65,0 (1,4)	Badanie COSMIC-311
	odsetek kobiet	54%	

² Nr BIP AOTMiT: 299/200 <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7143-299-2020-zlc>

³ Nr BIP AOTMiT: 293/2019 <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6469-293-2019-zlc>

Parametr	Wartość / założenie		Źródło	
Prawdopodobieństwa przejść między stanami	Tabela 17. Prawdopodobieństwa przejść między stanami			
	Rodzaj przejścia	kabozantynib		PLC
Częstość zdarzeń niepożądanych	Tabela 18. Częstość występowania AEs co najmniej 3. stopnia			
	Rodzaj zdarzenia	kabozantynib		PLC
	Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej			
	Nadciśnienie			
	Biegunka			
	Hipokalcemia			
Wartości użyteczności				
Koszty				
Cabometyx (kabozantyn b)	dawkowanie			
Naturalny przebieg choroby				
Koszt podania leków w programie lekowym				
Koszty diagnostyki i monitorowania		206,37 zł	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 119/2022/DGL	
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych		<ul style="list-style-type: none"> • Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej: 769,22 zł • Nadciśnienie: 1 474,14 zł • Biegunka: 1 507,15 zł • Zmęczenie: 225,55 zł • Hipokalcemia: 0 zł 	AE Cabometyx 2020	
Koszty opieki paliatywnej		Teleradioterapia paliatywna frakcjonowana: 3 551,00 zł	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 95/2022/DSOZ	

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 19. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	Perspektywa NFZ	
	kabozantynib	Naturalny przebieg choroby
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [zł/QALY]		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie kabozantynibu w miejsce naturalnego przebiegu choroby jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania kabozantynib vs naturalny przebieg choroby wyniósł [redacted]. Wartości te, [redacted] znajdują się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Wyniki przeprowadzonej analizy CEA przedstawiono w rozdz. 3.1. AE wnioskodawcy.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog⁴, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

- dla leku Cabometyx (kabozantynib) 20 mg: [redacted];
- dla leku Cabometyx (kabozantynib) 40 mg: [redacted];
- dla leku Cabometyx (kabozantynib) 60 mg: [redacted].

Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto [redacted].

Aktualnie w Polsce nie ma żadnego aktywnego komparatora, finansowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu, w związku z tym, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W AE wnioskodawcy przeprowadzono scenariuszową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

Scenariuszowa analiza wrażliwości

W ramach scenariuszowej analizy wrażliwości testowano:

- alternatywny typ modelu ekonomicznego: PSM (deterministyczna analiza wrażliwości), w ramach którego testowano 2 scenariusze (szczegóły dotyczące uwzględnionych parametrów w PSM przedstawiono w rozdz. 2.7.2. AE wnioskodawcy, natomiast wyniki przedstawiono w rozdz. 3.3. AE wnioskodawcy).
- alternatywne (krótsze) długości horyzontu czasowego: 5, 10, 20 i 30 lat;
- brak dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych;
- uwzględnienie rodzaju wcześniej stosowanej terapii: sorafenibu, lenwatynibu oraz sorafenibu i lenwatynibu;

⁴ 175 926 PLN/QALY

- uwzględnienie wyłącznie części populacji w podziale na grupy wiekowe: pacjenci w wieku ≤ 65 lat, pacjenci w wieku > 65 lat;
- [REDACTED]

W poniższej tabeli przedstawiono warianty, których testowanie powodowało najwyższe zmiany w porównaniu z wynikami z analizy podstawowej. Wyniki dla wszystkich testowanych parametrów przedstawiono w rozdz. 3.2. AE wnioskodawcy.

Tabela 20. Wybrane wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy

Parametr	Wartość parametru	Perspektywa NFZ
		ICUR [PLN/QALY]
Wyniki analizy podstawowej		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, największy wpływ na koszty inkrementalne związane ze stosowaniem kabozantynibu w miejsce naturalnego przebiegu choroby miało uwzględnienie [REDACTED]

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Zgodnie z przeprowadzoną przez wnioskodawcę analizą probabilistyczną prawdopodobieństwo opłacalności terapii kabozantynibem w porównaniu z naturalnym przebiegiem choroby, przy założonym progu opłacalności, [REDACTED] Jednakże wnioskodawca nie wskazał ile wynosi prawdopodobieństwo opłacalności terapii kabozantynibem w porównaniu z naturalnym przebiegiem choroby, przy założonym progu opłacalności. Szczegóły przedstawiono na wykresie poniżej.



5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 21. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	?	Wnioskodawca wskazuje, że celem AE była ekonomiczna zasadność objęcia refundacją kabozantynibu „leczeniu pacjentów z rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym po nieskutecznym leczeniu sorafenem”. Natomiast zgodnie z treścią wnioskowanego programu lekowego, do leczenia kabozantynibem będą mogli być włączani także pacjenci [redacted]
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	Określona populacja jest węższa niż wnioskowana. Pominęto pacjentów [redacted] Patrz też rozdz. 3.1.2.2. niniejszej AWA.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	–
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	NIE	W opinii analityków Agencji niezasadnym jest porównanie wnioskowanej technologii z naturalnym przebiegiem choroby, właściwszym komparatorem byłoby najlepsze dostępne leczenie wspomagające (ang. best supportive care, BSC) (patrz również weryfikacja spójności wyboru komparatorów w poszczególnych analizach załączonych do wniosku - rozdział 3.6 Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę w niniejszej AWA).
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	–
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	NIE	Pominęto oszacowania z perspektywy wspólnej. Jako uzasadnienie takiego podejścia wskazano, iż: „ze względu na fakt, że w porównaniu z kosztem wnioskowanego leku pozostałe koszty uwzględnione w analizie są niewielkie oraz na fakt, że w ramach wymienionych przez Agencję terapii dostępne są leki refundowane (komentarz analityka Agencji: Agencja wskazała na potencjalną możliwość zastosowania u wnioskowanej populacji np. analgezji, terapii hormonalnej), uznano że ewentualne różnice pomiędzy kosztami ponoszonymi przez płatnika publicznego, a kosztami z perspektywy wspólnej będą minimalne”. Jednakże nie przedstawiono żadnych danych dotyczących możliwych różnic między kosztami NFZ a kosztami z perspektywy wspólnej. Należy też zwrócić uwagę na niespójność w AE wnioskodawcy: w rozdz. 1.5. wnioskodawca wskazał, że „nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorcy”. Ponadto, nie testowano w ramach analizy wrażliwości założenia minimalnej różnicy ww. kosztów.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawca porównał stosowanie technologii wnioskowanej do placebo.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto dożywni horyzont czasowy (35 lat), ponadto, w ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne (krótsze) długości horyzontu.
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?	?	Wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia, jednakże przedstawiony w AE wnioskodawcy opis nie pozwala jednoznacznie stwierdzić, czy został on przeprowadzony w sposób systematyczny. Nie wskazano, czy przegląd wartości użyteczności przeprowadziły co najmniej 2 pracujące niezależnie osoby, a także nie opisano sposobu postępowania w przypadku wystąpienia niezgodności pomiędzy analitykami przeprowadzającymi ww. przegląd. Wnioskodawca

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		w ramach przekazanych uzupełnień ws. minimalnych wymagań wskazał na niejasne zapisy Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych. Należy jednak zauważyć, iż w odniesieniu do przeprowadzania przeglądów systematycznych, zarówno Wytyczne AOTMiT i Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions ⁵ , wskazują, iż na wszystkich etapach selekcja publikacji w ramach przeglądu systematycznego powinna być wykonywana przez co najmniej 2 analityków/zespół analityków, którzy pracują niezależnie oraz, iż należy podać stopień zgodności między analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji. Ponadto, ostatecznie do analizy podstawowej włączono dane z innych źródeł niż odnalezione w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	NIE	W analizach wnioskodawcy nie przedstawiono uzasadnienia dla wyboru konkretnego zestawu użyteczności wykorzystanego w ramach analizy wrażliwości, nie wskazano powodów pominięcia publikacji odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz nie przedstawiono uzasadnienia wyboru źródła danych dotyczących uwzględnionych wartości użyteczności związanych z wiekiem.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono scenariuszową, deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację)

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (na podstawie rozdz. 4. AE wnioskodawcy):

- „Głównym ograniczeniem niniejszej analizy związane jest z możliwością zmiany leczenia po progresji choroby w badaniu COSMIC-311 oraz ograniczoną obserwacją chorych po progresji. Jedną z ważnych konsekwencji tych czynników było to, że korzyść OS dla kabozantynibu jest prawdopodobnie niedoszacowana, nawet po skorygowaniu ramienia placebo metodą RPFST. (...);”
- „Dodatkowo, użyteczności oparte na danych z badania COSMIC-311 nie były w stanie odpowiednio uchwycić wpływu progresji choroby i budzą wątpliwości co do wiarygodności klinicznej. Jest to prawdopodobnie wynikiem ograniczonej obserwacji w stanie PD, nie zebrano użyteczności dla pacjentów po zmianie leczenia na kabozantynib (crossoverze), dane sugerują, że użyteczność spada z czasem w stanie PD. W związku z tym w przypadku podstawowym modelu zastosowano wartości użyteczności z TA535. Ponadto, wpływ niepewności niniejszego parametru testowano w ramach analizy wrażliwości”.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Powołując się na wyniki analizy klinicznej, w analizie wnioskodawcy dla porównania wnioskowanej technologii względem naturalnego przebiegu choroby wykonano analizę kosztów-użyteczności. W związku z tym, ograniczenia AKL wnioskodawcy mogą mieć również wpływ na ograniczone wnioskowanie z AE wnioskodawcy.

W AE, podobnie jak w pozostałych analizach wnioskodawcy, ograniczono analizowaną populację względem populacji wnioskowanej,

Wnioskodawca w ramach przekazanych uzupełnień ws. minimalnych wymagań wskazał, iż

Jednakże nie można wykluczyć, iż istnieje grupa pacjentów, kwalifikująca się do leczenia kabozantynibem w ramach wnioskowanego programu lekowego,

⁵ <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-01> (data dostępu: 1.06.2023 r.)

Należy podkreślić, iż w ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości, testowano możliwość

Ponadto, wnioskodawca wskazał także, iż

Jednakże nie przedstawiono żadnych źródeł danych pozwalających na uzasadnienie założenia o braku znaczącego wpływu pominięcia tej subpopulacji

Należy uznać to za arbitralne założenie wnioskodawcy, które nie było testowane w ramach analizy wrażliwości. Ponadto, należy podkreślić, iż zgodnie z treścią wnioskowanego programu lekowego, do leczenia kabozantynibem włączani mają być pacjenci

W AE wnioskodawcy porównano wnioskowaną technologię z naturalnym przebiegiem choroby (określanym przez wnioskodawcę również jako placebo), wskazując na „brak technologii opcjonalnej refundowanej w obecnie w Polsce. Należy jednak zwrócić uwagę, iż wnioskodawca odniósł się wyłącznie do leczenia aktywnego, pominięto natomiast możliwość stosowania finansowanego ze środków publicznych najlepszego leczenia wspomagającego (BSC) – patrz też rozdz. 3.6. niniejszej AWA. W ramach przekazanych uzupełnień ws. minimalnych wymagań, wnioskodawca wskazał, iż „w badaniu COSMIC-311 terapię BSC otrzymywali zarówno pacjenci leczeni kabozantynibem jak i pacjenci w grupie otrzymującej placebo. Najlepsza opieka wspomagająca stanowiła zatem dodatkowy element terapii, nie była natomiast komparatorem dla badanego leku”. Nie przeanalizowano natomiast kwestii, iż dodanie aktywnego leczenia, jakim jest terapia kabozantynibem, do aktualnie stosowanego BSC może wpłynąć na zużycie zasobów stosowanych w ramach BSC. Eksperti, ankietowani przez Agencję, wskazali, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii, w przypadku skuteczności leczenia kabozantynibem:

- może wpłynąć na zmianę czasu do leczenia objawowego (np. przeciwbólowej radioterapii) względem obecnie stosowanego leczenia we wnioskowanej populacji,
- zmniejszeniu może także ulec liczba hospitalizacji pacjentów („kabozantynib jest lekiem w tabletkach, więc możliwe jest wydanie leku pacjentowi do domu, co ograniczy liczbę wizyt w szpitalu i zmniejszy koszty leczenia szpitalnego”),
- może wpłynąć na „zmniejszenie ilości procedur radioterapeutycznych, opóźnienie w przekazaniu chorych do opieki paliatywnej ze względu na wydłużenie czasu do wystąpienia objawów związanych z wydłużeniem PFS”.

Powyższe ograniczenia mogą wpływać na ograniczenie wiarygodności oszacowań AE wnioskodawcy, a oszacowane wyniki AE wnioskodawcy należy traktować z ostrożnością.

Należy także zwrócić uwagę na mało czytelny sposób przedstawienia założeń i wykorzystanych źródeł danych w ramach AE wnioskodawcy. Informacje dotyczące modelu Markowa, wykorzystanego w ramach analizy podstawowej przeplatają się danymi odnoszącymi się do modelu PSM (analiza wrażliwości), co utrudniało weryfikację analizy.

Nie zidentyfikowano istotnych błędów z strukturze ani formułach w dostarczonym modelu ekonomicznym. Należy zauważyć, iż oszacowania w ramach AE, zarówno w analizie podstawowej i analizie wrażliwości, zostały przeprowadzone jedynie z perspektywy NFZ, model ekonomiczny wnioskodawcy nie umożliwił przeprowadzenia oszacowań AE z perspektywy wspólnej. Przy założeniu, iż u wnioskowanej populacji (tj. u pacjentów z nowotworem w zaawansowanym stadium, po nieskuteczności leczenia I linii) nie jest aktualnie stosowane żadne leczenie (tj. porównanie wnioskowanej technologii z naturalnym przebiegiem choroby), wydaje się, że pacjenci mogą ponosić pewne koszty leczenia, np. przeciwbólowego. W związku z powyższym, zdaniem analityków Agencji niezasadnym wydaje się pominięcie oszacowań z perspektywy wspólnej.

Uwzględniono właściwy horyzont czasowy analizy oraz prawidłowy rodzaj i zakres pozostałych danych wejściowych do modelu. Omówiono poszczególne włączane do modelu dane i ich źródła. W przypadku braku dostępu do danych empirycznych, omówiono sposób ich pozyskania/oszacowania i implementacji w modelu. W AE wnioskodawcy przedstawiono właściwe uzasadnienia dla uwzględnienia poszczególnych pozostałych danych oraz założeń.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Założenia oraz wartości parametrów testowanych w ramach deterministycznej analizy wrażliwości, zostały ustalone na podstawie: wytycznych Agencji, arbitralnych założeń wnioskodawcy oraz danych literaturowych.

Dane dotyczące prawdopodobieństwa przejść między poszczególnymi stanami zdrowia oszacowano na podstawie danych z badania COSMIC-311 (publikacja Brose 2021), odnalezionego w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego w AKL wnioskodawcy. Jednak należy zwrócić uwagę, iż w ramach wyszukiwania weryfikująco-aktualizującego, analitycy Agencji odnaleźli nowszą publikację dotyczącą ww. badania: Brose 2022 (patrz też rozdz. 4.1.2., 4.1.4. i 4.2.1.1. niniejszej AWA). Wnioskodawca w ramach przekazanych uzupełnień ws minimalnych wymagań, wskazał, iż na prośbę Agencji „w analizie uwzględniono publikację Brose 2022. Ze względu na datę odcięcia identyczną jak we wcześniej włączonych do analizy publikacjach (8 lutego 2021 r.), wyniki przedstawione wcześniej w ramach analizy klinicznej nie uległy zmianie”. Należy mieć jednak na uwadze, iż w publikacji Brose 2021 przedstawiono analizę interim (jedynie dla części pacjentów ITT – 187 w Brose 2021 vs 258 w Brose 2022), zatem wyniki z publikacji Brose 2021 i Brose 2022 nie są identyczne. Ponadto, wyniki analiz przeżycia przedstawione w publikacji Brose 2022 dotyczące przeżycia wolnego od progresji w subpopulacji badania COSMIC 311 wydają się nie spełniać założenia proporcjonalnego hazardu. W ramach AE nie zaktualizowano danych zaczerpniętych z badania COSMIC-311, co może wpływać na ograniczone wnioskowanie z AE wnioskodawcy.

Należy podkreślić, iż sposób przedstawienia opisu danych wejściowych uwzględnionych w AE wnioskodawcy, szczególnie odnoszący się do skuteczności terapii, nastroczał trudności w weryfikacji. Nie było wiadome w jaki ostatecznie sposób zostały modelowane krzywe PFS i OS, wnioskodawca wskazał, że „progresja i śmierć są wyraźnie powiązane w trójstanowym modelu Markowa, ponieważ OS jest funkcją czasu do progresji, PFS i przeżycia po progresji”, jednakże nie przedstawiono wyjaśnienia powodów oparcia przeżycia po progresji na podstawie PFS. Wnioskodawca nie wyjaśnił w jaki sposób wykorzystano wyniki PFS w funkcji prawdopodobieństwa dla OS dla okresu bez progresji choroby. Ponadto, wskazano,

W ramach AE wnioskodawcy wskazano, iż „Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych określono na podstawie ankiety dotyczącej zużycia zasobów, przeprowadzonej na potrzeby przygotowania analizy ekonomicznej produktu Cabometyx we wskazaniu leczenia zaawansowanego raka nerki [AE Cabometyx 2020]. Podejście to odzwierciedla polską praktykę kliniczną i zostało pozytywnie zaopiniowane przez AOTMiT.” Jako uzasadnienie takiego podejścia, wnioskodawca w ramach przekazanych uzupełnień ws. minimalnych wymań wskazał, iż „ze względu na zastosowanie identycznej terapii w leczeniu nowotworu, uzasadnione jest wykorzystanie w analizie oszacowań kosztów działań niepożądanych tej terapii pomimo innego niż wnioskowane wskazania. Przyjęte podejście zakłada, że leczenie zdarzeń niepożądanych we wnioskowanym wskazaniu odzwierciedla polską praktykę kliniczną w leczeniu raka nerki, w związku z czym koszty leczenia w tych wskazaniach będą identyczne. Ze względu na pozytywną opinię AOTMiT dotyczącą przyjętego podejścia do szacowania kosztów oraz nieznaczny wpływ kosztów zdarzeń niepożądanych na końcowe wyniki analizy, nie uznano zatem za konieczne testowania alternatywnych źródeł danych w ramach analizy wrażliwości”. Należy uznać, iż założenie o jednakowych kosztach leczenia AEs w terapii raka tarczycy i raka nerki za założenie arbitralne. Wnioskodawca nie przedstawił żadnych źródeł danych świadczących o tym, iż pacjenci ww. dwóch różnych stanach klinicznych (tj. pacjenci z rakiem tarczycy i pacjenci z rakiem nerki) reagują analogicznie na zastosowane u nich leczenie występujących zdarzeń niepożądanych związanych z terapią kabozantynibem, co będzie się wiązało z jednakowymi kosztami leczenia AEs. Wnioskodawca oparł swoje założenia na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów, dotyczącej innego wskazania, na kilka lat poprzedzających złożenie aktualnego wniosku refundacyjnego (data złożenia wniosku refundacyjnego dla leku Cabometyx w leczeniu raka nerki: marzec 2020 r., należy jednak zwrócić uwagę, iż analizy na potrzeby tamtego wniosku przygotowano jeszcze wcześniej). Nie przeprowadzono natomiast aktualizacji uzyskanych wcześniej opinii ani kosztów.

Przeprowadzona analiza wrażliwości, wykazała, iż jednym z parametrów, który miał największy wpływ na wyniki analizy były [REDAKTOWANE]. W ramach analizy wrażliwości testowano [REDAKTOWANE]

W zaktualizowanej w ramach przekazanych uzupełnień ws minimalnych wymagań AE wnioskodawcy uwzględniono dane z obwieszczenia MZ z dnia 20 kwietnia 2023 r., aktualnego na dzień ukończenia prac nad niniejszą AWA.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu oraz ujawnienia ewentualnych błędów modelu przeprowadzono [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] jednakże nie przedstawiono żadnego raportu z przeprowadzonej walidacji.

Wnioskodawca w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych odnalazł 1 analizę: Shi 2022, przedstawiającą „ocenę opłacalności stosowania apatynibu i kabozantynibu w leczeniu opornego na jod radioaktywny zróżnicowanego raka tarczycy w Chinach”. Jednakże wnioskodawca nie przeprowadził walidacji konwergencji.

Wnioskodawca nie przeprowadził walidacji zewnętrznej i wskazał przyczyny jej pominięcia.

W związku z powyższym, zakres przeprowadzonej walidacji należy uznać za niewystarczający.

Analizy Agencji zweryfikowały przedstawione w raporcie wyniki. W toku prac nad weryfikacją analiz wnioskodawcy analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów obliczeniowych w elektronicznej wersji modelu wnioskodawcy.

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

Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy wskazały, że dla porównania kabozantynibu z naturalnym przebiegiem choroby (placebo) objęcie refundacją wnioskowanej technologii jest [REDAKTOWANE]. Oszacowana wartość ICUR, [REDAKTOWANE] znajduje się [REDAKTOWANE] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości wykazały, iż największy wpływ na koszty inkrementalne związane ze stosowaniem kabozantynibu w miejsce naturalnego przebiegu choroby miało uwzględnienie [REDAKTOWANE]

Największe niepewności związane z AE wnioskodawcy wynikają z zawężenia populacji względem zapisów wnioskowanego programu lekowego [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] oraz uznanie, iż wskazany komparator: placebo – rozumiany jest jako naturalny przebieg choroby, tym samym pominięto potencjalne koszty komparatora.

Ponadto, dane dotyczące skuteczności zaczerpnięto z publikacji Brose 2021, podczas gdy dostępne były wyniki z publikacji nowszej: Brose 2022 (obie dotyczące badania COSMIC-311).

Oszacowania w ramach AE, zarówno w analizie podstawowej i analizie wrażliwości, zostały przeprowadzone jedynie z perspektywy NFZ, model ekonomiczny wnioskodawcy nie umożliwia przeprowadzenia oszacowań AE z perspektywy wspólnej.

Należy także zwrócić uwagę na mało czytelny sposób przedstawienia założeń i wykorzystanych źródeł danych w ramach AE wnioskodawcy.

W ramach analizy ekonomicznej, odnalezionej w ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy: Shi 2022 porównywano opłacalność stosowania apatynibu i kabozantynibu w leczeniu opornego na jod radioaktywny zróżnicowanego raka tarczycy w populacji chińskiej. W analizie zastosowano Shi 2022 analizę kosztów-użyteczności, w 10-letnim horyzoncie czasowym. Wykorzystano dwa modele PS (ang. partitioned survival) dla porównań: apatynib vs placebo i kabozantynib vs placebo. Według autorów analizy Shi 2022, z punktu widzenia chińskiego systemu opieki zdrowotnej, w oparciu o obecnie dostępne dowody, kabozantynib w porównaniu z placebo może nie być opłacalny kosztowo, w związku z czym autorzy analizy wskazują, iż i uzasadnione jest obniżenie jego ceny.

W ramach wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych dla leku Cabometyx stosowanego we wnioskowanym wskazaniu, analitycy Agencji odnaleźli rekomendację CADTH 2022, w ramach której przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej dla kabozantynibu stosowanego w leczeniu pacjentów ze zlokalizowanym miejscowo lub przerzutowym zróżnicowanym rakiem tarczycy, po niepowodzeniu terapiami inhibitorami VEGFR i radioaktywnym jodem. W analizie porównano kabozantynib z najlepszym dostępnym leczeniem – BSC, obejmujące środki przeciwbólowe, antybiotyki stosowane w przypadku infekcji, transfuzje w przypadku niedokrwistości, wsparcie żywieniowe i wsparcie psychologiczne w postaci leków lub poradnictwa. Zastosowano analizę CUA, zastosowano model PSM, uwzględniono dożywotni horyzont czasowy, który wynosił 40 lat (tj. dłuższy niż w AE wnioskodawcy). Analogicznie, jak w AE wnioskodawcy, dane dotyczące skuteczności terapii zaczerpnięto z badania COSMIC-311. Autorzy dokumentu CADTH 2022 wskazali na następujące ograniczenia analizy:

- na podstawie badania klinicznego COSMIC-311 nie było pewności co do możliwości uogólnienia i długoterminowych skutków (OS i PFS) leczenia kabozantynibem ze względu na selektywną populację pacjentów i krótki okres obserwacji;
- protokół badania COSMIC-311 umożliwił przejście pacjentów z grupy placebo do grupy kabozantynibu, w związku z czym w analizie ekonomicznej dokonano korekt przy użyciu metody RPSFT, aby uzyskać informacje na temat krzywych OS w ramieniu BSC. Chociaż założenia do analiz dostosowań krzyżowych generalnie skutkowałyby ostrożnym niedoszacowaniem efektu leczenia porównawczego dla kabozantynibu w stosunku do BSC, istnieje nieodłączna niepewność związana z tą metodologią, która jest dalej propagowana w modelu ekonomicznym.

Według autorów dokumentu CADTH 2022 wskazali na konieczność obniżki ceny kabozantynibu lub kabozantynibu plus BSC o co najmniej 95%, aby można było go uznać za opłacalny kosztowo przy założonym w Kanadzie progu opłacalności.

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 analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy było

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ). Pominięcie przeprowadzenia oszacowań z perspektywy wspólnej wnioskodawca uzasadnił tym, że "W przypadku niniejszej analizy, dotyczącej finansowania wnioskowanej terapii w ramach programu lekowego, współpłacenie ze strony świadczeniobiorcy jest znikome" więc „(...) wyniki uzyskane z perspektywy płatnika można traktować jako obowiązujące także dla perspektywy wspólnej.”. W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

Porównywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący, w którym przedstawiono aktualną sytuację czyli brak finansowania leku Cabometyx (kabozantynib) oraz scenariusz nowy, w którym przewidziano wprowadzenie finansowania leku Cabometyx (kabozantynib). W scenariuszu istniejącym wnioskodawcy pacjenci otrzymywaliby placebo. Wnioskodawca zakłada, że w scenariuszu nowym wszyscy pacjenci z populacji docelowej będą leczeni kabozantynibem. Porównując oba scenariusze rozpatrywano trzy warianty: podstawowy, minimalny i maksymalny, różniące się oszacowaną wielkością populacji.

Obliczenia analizy przeprowadzono w programie Microsoft Office Excel.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym po nieskutecznym leczeniu sorafenibem (ICD-10 C73) spełniający kryteria selekcji do wnioskowanego programu lekowego.

Populację docelową oszacowano na podstawie:

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

Na podstawie danych zaczerpniętych z [redacted] Dane te wykorzystano w celu oszacowania liczby pacjentów włączonych w II roku analizy.

Dane oszacowane na podstawie powyższych informacji ekstrapolowano na lata objęte horyzontem czasowym analizy.

Wariant maksymalny i minimalny opierał się na różnicy szacowania populacji pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy zgodnie z danymi z literatury. W wariacie minimalnym uwzględniono najniższy możliwy odsetek pacjentów z DTC (85%), a w ramach wariantu maksymalnego wzięto pod uwagę najwyższy odsetek pacjentów z DTC (95%) na podstawie danych wskazywanych w publikacjach. W ramach oszacowań wariantu maksymalnego wykorzystano również alternatywny odsetek pacjentów z przerzutowym DTC, opornych na leczenie RAI (50%). Pozostałe źródła i wartości wykorzystane do oszacowania liczebności populacji w ramach analizy podstawowej nie zostały zmienione.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegóły dotyczące oszacowania populacji docelowej przez wnioskodawcę

Tabela 22. Oszacowanie populacji docelowej przez wnioskodawcę: odsetki i źródła

Populacja	Wariant podstawowy		Wariant minimalny		Wariant maksymalny	
	Odsetek pacjentów	Źródło	Odsetek pacjentów	Źródło	Odsetek pacjentów	Źródło
[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]

„W analizie czas stosowania leku został wyznaczony w oparciu o krzywą PFS (ang. progression free survival) wykorzystaną w modelu analizy ekonomicznej (...). [redacted]

[redacted] Sposób wyznaczenia krzywej PFS został przedstawiony szczegółowo w dokumencie analizy ekonomicznej.”

W AWB wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszt kabozantynibu,
- koszty podania leków,
- koszty diagnostyki i monitorowania,
- koszty zdarzeń niepożądanych,
- koszty opieki paliatywnej.

Wnioskodawca założył, że [redacted]

Źródła danych dla poszczególnych kategorii kosztowych uwzględnionych w ramach AWB wnioskodawcy są analogiczne do źródeł wykorzystanych w ramach AE wnioskodawcy.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 23. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Tabela 24. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [PLN]			
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazały, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z [redacted] Wydatki te wyniosą: [redacted] Natomiast wyniki uzyskane z perspektywy wspólnej nie zostały wyodrębnione.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 25. 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?	NIE	Oszacowania wnioskodawcy nie uwzględniają wszystkich pacjentów z populacji docelowej. W oszacowaniach wnioskodawcy pominięto subpopulację pacjentów [redacted] Patrz też rozdz. 6.3.1. niniejszej AWA.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził analizę dla dwuletniego horyzontu czasowego podyktowanego długością okresu obowiązywania decyzji o refundacji.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?		
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Cabometyx miałby stanowić jedyną opcję leczenia w terapii II rzutu, dlatego udziały wynosiłyby 100% pacjentów kwalifikujących się do wnioskowanego programu. Jednakże nie wskazano, czy założono, że nasylenie rynku nastąpi już w pierwszym roku refundacji.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	Wnioskodawca wskazuje brak komparatora. W ramach scenariusza nowego wnioskodawca zakłada, że leczenie pacjentów nie będzie się różniło od scenariusza obecnego. W związku z tym pacjenci będą otrzymywać najlepsze dostępne leczenie w ramach opcji finansowanych w Polsce. Dodatkowo w ramach oszacowania aktualnych rocznych wydatków wnioskodawca uwzględnia stosowanie radioterapii paliatywnej u każdego chorego po nieskutecznym leczeniu. Szczegóły w rozdz. 3.6 niniejszej AWA.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Kabozantynib obejmowałby 100% pacjentów z danym wskazaniem ze względu na brak alternatywnej metody leczenia II linii. Jednakże, produkt leczniczy Cabometyx nie jest aktualnie refundowany we wnioskowanym wskazaniu, natomiast na podstawie dostępnych danych nie można jednoznacznie stwierdzić, w jaki sposób będzie kształtowała się sprzedaż wnioskowanej technologii
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Wnioskodawca w scenariuszu nowym wskazuje na roczną liczbę sprzedanych opakowań Cabometyxu [redacted] Zgodnie ze złożonym wnioskiem refundacyjnym dla dawki 20 mg, 40 mg i 60 mg wielkość dostaw w przeliczeniu rocznym wynosiłaby [redacted] Zakładając, że roczna liczba sprzedanych opakowań dotyczyłaby wszystkich dawek, oszacowana ilość potrzebnych opakowań przekracza łączną liczbę deklarowanych dostaw zarówno w pierwszym jak i drugim roku refundacji (suma dostaw wszystkich dawek: w I roku: [redacted] Deklarowana wielkość dostaw jest więc niewystarczająca do zastosowania u wszystkich pacjentów.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek miałby być dostępny dla pacjentów bezpłatnie, w ramach programu lekowego.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskowany lek miałby być dostępny w ramach istniejącej grupy limitowej 1175.0 Kabozantynib.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wariantów skrajnych: minimalnego oraz maksymalnego.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację)

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (na podstawie rozdz. 4. AWB wnioskodawcy):

- „Oszacowanie liczebności populacji docelowej stosującej kabozantynib zostało określone na podstawie danych literaturowych oraz opinii ekspertów i są to wartości z ograniczoną niepewnością.”

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Analicyści Agencji przeprowadzili wewnętrzną walidację modelu wnioskodawcy przez wprowadzenie wartości zerowych do arkusza, sprawdzenie zgodności wartości wejściowych z wartościami z opisu analizy oraz sprawdzenie czy założenia dotyczące poziomu i sposobu finansowania świadczeń są aktualne. Nie odnaleziono błędów.

Należy zwrócić uwagę na niepewność związaną z oszacowaną w ramach AWB liczebnością populacji docelowej. W szacowaniu liczebności populacji docelowej nie została uwzględniona subpopulacja pacjentów [redacted] Wnioskodawca wskazuje,

że dana subpopulacja nie ma znaczącego wpływu na wyniki analizy, jednakże nie przedstawił jakichkolwiek danych w tym zakresie.

Analiza wnioskodawcy nie uwzględnia pacjentów [redacted]
[redacted] Populacja docelowa została oszacowana wyłącznie na podstawie liczby pacjentów [redacted]
W ramach przekazanych uzupełnień ws. minimalnych wymagań, wnioskodawca doprecyzował, iż [redacted]

Zdaniem analityków Agencji, przyjęcie niższych wartości w odsetku pacjentów leczonych II linią leczenia wiąże się z niższą wartością oszacowania liczebności populacji docelowej. Wnioskodawca nie uwzględnił także populacji pacjentów [redacted]

Ankietowani przez Agencję eksperci kliniczni wskazują na obecną liczbę chorych w danym wskazaniu większą niż wnioskodawca (ok. 150-200 pacjentów) oraz na wyższe wartości odsetka osób, u których oceniana technologia byłaby zastosowana po objęciu jej refundacją (90-130 pacjentów). Jeden z ekspertów wskazywał na wartości populacji zbliżone, a nawet niższe niż te oszacowane przez wnioskodawcę. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.3. niniejszej AWA.

W analizach wnioskodawcy nie uwzględniono żadnej opcjonalnej technologii lekowej. Patrz też rozdział 3.6. niniejszej AWA.

Założony poziom odpłatności oraz włączenie wnioskowanej technologii do istniejącej grupy limitowej są prawidłowe.

W modelu uwzględniono koszty obliczone za pomocą modelu wykorzystanego w analizie ekonomicznej. W związku z powyższym ograniczenia analizy ekonomicznej mają również zastosowanie do analiz wpływu na budżet.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W AWB wnioskodawcy przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych: wariant minimalny i wariant maksymalny. Szczegóły przedstawiono poniżej:

Tabela 26. Wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy – koszty inkrementalne [PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ	
	I rok	II rok
Wariant podstawowy	[redacted]	[redacted]
Wariant minimalny	[redacted]	[redacted]
Wariant maksymalny	17 908 860,35 7 915 121,18	51 458 916,82 22 946 797,11

Wyniki analizy wrażliwości wykazały, iż uwzględnienie alternatywnych danych dotyczących odsetka pacjentów z wnioskowanym wskazaniem (wariant minimalny) spowoduje [redacted] względem wariantu podstawowego [redacted]. Natomiast w wariantcie maksymalnym wydatki płatnika publicznego względem wariantu podstawowego będą [redacted]

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja wskazuje na poprawność strukturalną modelu wnioskodawcy jednak wartości danych wejściowych do modelu wskazują na ograniczenia, które wpływają na zmniejszoną wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

W związku z danymi KRN z 2019 roku i uwzględnieniu na podstawie tych danych prognoz rocznej liczby chorych ze zdiagnozowanym rakiem tarczycy, liczba pacjentów przewidywana na rok 2023 i 2024 będzie wynosiła kolejno 4 537 i 4 686. Na tej podstawie Analitycy przeprowadzili oszacowania wartości prognoz oraz wartości minimalnych i maksymalnych liczby chorych wskazanych przez ankietowanych przez Agencję ekspertów klinicznych. Jeden z ekspertów klinicznych wskazywał na znacząco różniące się wartości w oszacowaniu liczby chorych. Zostały one uwzględnione jako wariant minimalny obliczeń własnych Agencji.

Do oszacowań przeprowadzonych przez Analityków wykorzystano model wnioskodawcy. Wszystkie oszacowania zostały przeprowadzone dla wariantu podstawowego przy modyfikacji wyłącznie wybranego, wskazanego parametru. Pozostałe wartości nie były modyfikowane. Szczegóły zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Szacowania własne Agencji – wyniki inkrementalne [PLN]

Modyfikowane dane w modelu	Koszty inkrementalne	
	I rok refundacji	II rok refundacji
Wyniki analizy wariantu podstawowego wnioskodawcy		
Roczna liczba pacjentów ze zdiagnozowanym rakiem tarczycy według danych KRN (wartość prognozowana na 2023 r.)		
Roczna liczba pacjentów ze zdiagnozowanym rakiem tarczycy według danych KRN (wartość prognozowana na 2024 r.)		
Obecna liczba osób, u których oceniania technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją (wartość minimalna podana przez ankietowanych przez Agencję ekspertów klinicznych)		
Obecna liczba osób, u których oceniania technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją (wartość maksymalna podana przez ankietowanych przez Agencję ekspertów klinicznych)		

Obliczenia własne Analityków Agencji oszacowane na podstawie prognoz KRN wykazały koszty refundowanego leku względem wariantu podstawowego wnioskodawcy. Uwzględnienie maksymalnej rocznej liczby pacjentów z wnioskowanym wskazaniem, wpływa na to, że szacowane koszty mogą w I roku refundacji i o w II roku refundacji (wartości prognozowane na 2023 r.) oraz w I roku refundacji i w II roku refundacji (wartości prognozowane na 2024 r.). Uwzględniając maksymalną liczbę pacjentów podaną przez ankietowanych przez Agencję ekspertów klinicznych szacowane koszty byłyby w I roku refundacji oraz w II roku refundacji względem wartości wariantu podstawowego wnioskodawcy.

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na wydatków płatnika publicznego w związku z wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii medycznej

Najważniejsze ograniczenia analizy dotyczą niepewności w oszacowaniu liczebności populacji docelowej. Wartości dotyczące populacji wskazane przez ekspertów są w większości opinii zgodne z szacowaną liczebnością populacji docelowej i sugerują, że wartości oszacowane przez wnioskodawcę są zaniżone.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach rozwiązania pozwalającego na rekompensatę [REDAKTOWANO] wydatków płatnika publicznego wykazanych w AWB wnioskodawcy, zaproponowano obniżenie limitu finansowania dla produktu leczniczego Perjeta, które będzie wynikać z wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników obecnie stosowanych substancji: pertuzumabu. Wybór leków wynika z terminu wygaśnięcia praw ochrony patentowej dla tych substancji czynnych — patenty dla produktu Perjeta (pertuzumab) wygasa w marcu 2023 roku, w związku z czym oszczędności mogą być generowane od momentu wprowadzenia finansowania kabozantynibu w analizowanym wskazaniu”. [REDAKTOWANO]

Według wnioskodawcy zaproponowane rozwiązania pozwolą na wygenerowanie oszczędności [REDAKTOWANO]

Uzyskane oszczędności towarzyszące realizacji proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych przekraczają wysokość dodatkowych nakładów finansowych płatnika publicznego towarzyszących finansowaniu wnioskowanej technologii ze środków publicznych.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Proponuje się dodanie oceny jakości życia pacjentów przy kwalifikacji i podczas monitorowania leczenia w programie, by uzyskać rzeczywiste dane z polskiej praktyki klinicznej.

Do zapisów wnioskowanego programu lekowego jedyną uwagę zgłosiła dr n. med. Joanna Streb (Konsultantka Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej). Uwaga dotyczyła szczegółowych kryteriów kwalifikacji do terapii kabozantynibem.

Ta grupa pacjentów przy takim zapisie kryteriów kwalifikacji nie będzie mogła kontynuować leczenia w ramach II linii terapii. Ponadto prawdopodobnie nie wszyscy pacjenci obecnie leczeni w ramach procedury RDTL przy takim zapisie w PL dla kabozantynibu będą mogli być włączeni do PL 119 po objęciu refundacją kabozantynibu. Sugeruję

Uwagi do proponowanych zmian w programie lekowym dotyczące sorafenibu stosowanego w ramach I linii leczenia raka tarczycy – związane z dodatkową prośbą Ministra Zdrowia

W tabeli poniżej przedstawiono wyłącznie różnice między obecnymi a proponowanymi zapisami (oznaczono je innym kolorem czcionki: na czerwono treści aktualnego PL B.119, które mają zostać usunięte; na zielono proponowane dodatkowe/zmodyfikowane zapisy w nowym PL B.119).

Tabela 28. Ocena zasadności proponowanych zmian w programie lekowym B. 119 – opinie ankietowanych przez Agencję ekspertów

Aktualny zapis w B.119	Proponowany zapis	prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, Łódź	[REDACTED]	dr n. med. Agnieszka Kolasińska-Ćwikła Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa	prof. dr hab. n. med. Marek Dedecjus Kierownik Kliniki Endokrynologii Onkologicznej i Medycyny Nuklearnej Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa
Czy zaproponowana zmiana jest uzasadniona klinicznie? Inne uwagi lub komentarz					
<i>Kryteria kwalifikacji</i>					
„3) udokumentowana nieskuteczność leczenia radioaktywnym jodem rozumiana jako obecność co najmniej jednej zmiany niewychytującej jodu lub progresji pomimo wychwyty jodu	„1) nowotwór w stadium zaawansowanym (miejskowy nawrót, wznowa lub przerzuty odległe), który nie kwalifikuje się do leczenia miejscowego z opornością na jod promieniotwórczy	„Tak”	„Tak”	„Tak, uzasadniona klinicznie”	„brak uwagi”

lub wyczerpanie łącznej kumulatywnej dawki jodu wynoszącej co najmniej 600 mCi”	(udokumentowana nieskuteczność leczenia radioaktywnym jodem rozumiana jako obecność co najmniej jednej zmiany nie wychwytyjącej jodu lub progresji pomimo wychwyty jodu lub wyczerpanie łącznej kumulatywnej dawki jodu wynoszącej co najmniej 600 mCi) lub niekwalifikujący się do tej terapii”				
„5) potwierdzenie obecności zmiany lub zmian nowotworowych umożliwiających ocenę odpowiedzi na leczenie według klasyfikacji RECIST”	„3) zmiany nowotworowe możliwe do obiektywnej oceny w badaniach obrazowych metodą tomografii komputerowej (CT) lub rezonansu magnetycznego (MR) według klasyfikacji RECIST”	„Tak”	„Tak”	„Tak, uzasadniona klinicznie”	„brak uwag”
Brak podobnych zapisów	„4) nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne wcześniejsze wycięcie przerzutów lub radioterapia, o ile po leczeniu utrzymuje się stan bezobjawowy)”	„Tak”	„Tak (może zamiast nieobecność powinno być napisane brak)”	„Tak, uzasadniona klinicznie”	„brak uwag”
<i>Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu / Kryteria włączenia</i>					
„1) współistnienie innego aktywnego nowotworu złośliwego za wyjątkiem raka podstawnokomórkowego skóry, raka szyjki macicy <i>in situ</i> , albo wcześniejsze zachorowanie na jakiegokolwiek nowotwór złośliwy, o ile leczenie nie miało charakteru radykalnego lub miało charakter radykalny, ale nie uzyskano całkowitej remisji”	„5) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem”	„Tak”	„Tak”	„Tak, uzasadniona klinicznie”	„brak uwag”

„2) obecność istotnych schorzeń współistniejących: a) niekontrolowana infekcja, b) niewydolność serca w stopniu III lub IV NYHA”	Brak podobnych zapisów	„Tak”	„Tak”	„Tak”	„brak uwag”
<i>Kryteria wyłączenia</i>					
„3) stan sprawności wg ECOG 3 lub 4”	„5) pogorszenie stanu sprawności o 1 lub 2 stopnie, w zależności od wartości przy kwalifikacji, ale maksymalnie do wartości 2 wg ECOG”	„Tak”	„Nie widzę zasadności tej zmiany. Tylko chorzy w złym stanie ogólnym nie powinni być kwalifikowani do leczenia systemowego”	„Nie, brak zasadności takiej zmiany, stan sprawności wg ECOG 3 i 4 jest przeciwwskazaniem do leczenia”.	„brak uwag”
„4) nawracająca pomimo redukcji dawki i/lub przerwy w leczeniu lub nieakceptowana toksyczność powyżej 3 stopnia wg WHO”	„4) nawracająca lub nieakceptowalna toksyczność powyżej 3 stopnia według skali WHO”	„Tak”	„Tak”	„Tak, uzasadniona klinicznie”	„brak uwag”
„5) wystąpienie objawów zastoinowej niewydolności serca, niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego oraz niestabilnych zaburzeń rytmu wymagających leczenia”	Brak podobnych zapisów	„Tak”	„Tak”	„Tak, uzasadniona klinicznie”	„brak uwag”
Brak podobnych zapisów	„2) w przypadku oligoprogresji (oligoprogresja definiowana jako sytuacja kliniczna, w której nastąpiła progresja ograniczonej liczby miejsc nowotworu z przerzutami ≤5, włączając w to progresję w OUN – do oceny przez lekarza prowadzącego) istnieje możliwość kontynuowania leczenia po zastosowaniu skutecznego leczenia miejscowego, o ile pacjent odnosi korzyści kliniczne i utrzymuje	„Tak” Mieszana odpowiedź na leczenie, tzw. oligoprogresja nie powinna stanowić wskazania do zakończenia leczenia. Można wówczas kojarzyć leczenie z metodami lokoregionalnymi (np. radioterapia, embolizacja, zabieg operacyjny) i w ten sposób znacząco przedłużyć czas	„Tak”	„Tak, uzasadniona klinicznie”	„brak uwag”

	się odpowiedź lub stabilizacja pozostałych zmian chorobowych”	leczenia, co stanowi istotną korzyść dla chorego. Jest to zgodne z rekomendacjami Europejskiego Towarzystwa Tarczycowego z 2019 roku (Eur. Thyroid J. 2019;8:227-245)”.			
<i>Dawkowanie</i>					
„1.1. Sorafenib jest stosowany w dobowej dawce 800 mg (2 razy dziennie po 2 tabletki zawierające 200 mg) bez przerw. 1.2. W przypadku wystąpienia istotnych klinicznie lub ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem należy przerwać stosowanie leku aż do zmniejszenia się ich nasilenia. Następnie, w pierwszej kolejności należy dążyć do wdrożenia adekwatnej profilaktyki/terapii powikłań (np. efektywne leczenie nadciśnienia tętniczego, zespołu dłoniowo-podeszwowego) i dopiero w przypadku nieskuteczności takiego postępowania powinno się rozważyć zmniejszenie dobowej dawki sorafenibu do 600 mg dziennie (2 tabletki po 200 mg i 1 tabletkę po 200 mg co 12 godzin), jeśli konieczne jest dalsze zmniejszenie dawki leku należy stosować dawkę 400 mg dziennie	„1. Dawkowanie Sposób podawania oraz ewentualne czasowe wstrzymania leczenia, prowadzone zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu Leczniczego (ChPL) lub przyjętą praktyką kliniczną. Dopuszczalne jest zmniejszenie wymienionych poniżej dawek zgodnie z aktualną ChPL poszczególnych leków. 1.1. Sorafenib Sorafenib jest stosowany w dobowej dawce 800 mg bez przerw.”	„Tak”	„Sposób dawkowania, redukcji dawki i czasowego zatrzymania leczenia zgodny z ChPL – tak Dlaczego zostaje dawkowanie Sorafenibu ChPL dla obu leków”	„Sposób dawkowania, redukcji dawki i czasowego wstrzymania leczenia zgodny z ChPL – dla obu leków”	„brak uwag”

<p>(1 tabletka 200 mg co 12 godzin), a jeśli konieczna będzie dalsza redukcja dawki, sorafenib należy stosować w dawce 200 mg raz na dobę.</p> <p>1.3. Jeżeli ciężkie działania niepożądane związane z leczeniem nie zmniejszą swojego nasilenia w ciągu 4 tygodni mimo przerwania podawania leku należy zakończyć leczenie.</p> <p>1.4. Po zmniejszeniu nasilenia działań niepożądanych innych niż hematologiczne w stopniu 4 wg CTC, możliwe jest ponowne zwiększenie dawki sorafenibu.”</p>					
<i>Badania przy kwalifikacji do leczenia</i>					
„5) oznaczenie aktywności transaminaz (AspAT, AIAT)”	„5) oznaczenie aktywności transaminaz (AspAT, AIAT) oraz fosfatazy alkalicznej”	„Tak”	-	„Tak”	„brak uwag”
„8) tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy”	„9) MR jamy brzusznej i miednicy”	„Tak”	<p>„Przy ograniczonym dostępie do badań MR (długi okres oczekiwania) nie widzą zasadności, aby wszyscy chorzy mieli wykonywane MR. MR powinno być wykonywane, gdy nie można wykonać TK z kontrastem (np. w przypadku uczulenia na kontrast)</p> <p>Proponowany zapis powinien brzmieć MR lub TK jamy brzusznej”</p>	<p>„Nie, Dostęp do MR jest ograniczony, dlatego też zapis powinien brzmieć: TK lub MR w przypadku do przeciwwskazań do wykonania TK z kontrastem”</p>	„TK lub MR jamy brzusznej w zależności od decyzji lekarza prowadzącego”

-
- W zakresie dawkowania sorafenibu, proponowana zmiana upraszcza te zapisy. Większość zapisów dotyczących dawkowania jest zawartych w aktualnej ChPL (do której odwołano się w treści proponowanych zapisów). Wyjątek stanowi pkt 1.4, w którym aktualnie wskazuje się: „Po zmniejszeniu nasilenia działań niepożądanych innych niż hematologiczne w stopniu 4 wg CTC”, natomiast w ChPL wskazano: „Po wystąpieniu poprawy działań niepożądanych innych niż hematologiczne”. Proponowane zapisy nie wpłyną na zmianę liczebności populacji włączanej do leczenia sorafenibem w ramach programu lekowego, jedynie mogą mieć potencjalny wpływ na zmianę dawkowania (zgodnego z ChPL).

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Cabometyx (kabozantynib) we wskazaniu postaci miejscowo zaawansowanej lub z przerzutami DTC odpornej na leczenie jodem radioaktywnym oraz po nieskutecznym leczeniu inhibitorem kinazy tyrozynowej, 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/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- 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 23.05.2023 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego: cabozantinib. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na dowody z publikacji naukowych wskazujące na wydłużony czas wolny od progresji choroby u pacjentów leczonych kabozantynibem w ramach leczenia II rzutu. Rekomendacji negatywnych nie znaleziono. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 29. Rekomendacje refundacyjne dla leku Cabometyx (kabozantynib)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2022 (Kanada)	Dorośli pacjenci ze zlokalizowanym miejscowo lub przerzutowym zróżnicowanym rakiem tarczycy (DTC-differentiated thyroid carcinoma), po niepowodzeniu terapiami inh bitorami VEGFR i radioaktywnym jodem	<p><u>Rekomendacja: pozytywna</u></p> <p>Kabozantynib jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym zróżnicowanym rakiem tarczycy, który wykazuje oporność na inhibitory VEGFR oraz leczenie jodem radioaktywnym.</p> <p>Leczenie kabozantynibem powinno być stosowane u pacjentów z DTC, którzy spełnili kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • oporność na leczenie RAI (leczeniem radioaktywnym jodem; ang. radioactive iodine therapy); • po poprzednim leczeniu 1 lub 2 inhibitorami kinaz tyrozynowych VEGFR (receptory czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego, ang. vascular endothelial growth factor receptor); • być w dobrym stanie. <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Pozytywną rekomendację uznano na podstawie dowodów z badania klinicznego. Badanie wykazało wydłużony PFS u chorych. Wyniki badania zostały uznane przez ekspertów klinicznych. Korzyści dotyczące leczenia przewyższają działania niepożądane kabozantynibu. Aktualnie nie ma innej finansowanej opcji terapeutycznej, która mogłaby być stosowana u pacjentów z opornym na leczenie jodem rakiem zróżnicowanym tarczycy po nieudanym leczeniu lewatynibem.</p>
HAS 2022 (Francja)	Dorośli pacjenci z progresją opornego na leczenie jodem, zaawansowanego miejscowo lub z przerzutami DTC w trakcie i po leczeniu systemowym	<p><u>Rekomendacja: pozytywna</u></p> <p>Kabozantynib jest wskazany do stosowania jako II linia leczenia w zaawansowanym miejscowo lub przerzutowym, DTC, który jest nieoperacyjny lub wykazuje oporność na leczenie jodem radioaktywnym, w trakcie i po wcześniejszym leczeniu systemowym.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Na podstawie wytycznych NCCN z 2022 roku proponuje się leczenie kabozantynibem po nieudanym leczeniu lenwatynibem i/lub sorafenibem w leczeniu postaci agresywnej i/lub objawowej. Wytyczne ESMO 2022 również proponują kabozantynib jako opcję leczenia pacjentów z progresywnym i/lub opornym na leczenie jodem radioaktywnym zaawansowanym/przerzutowym DTC po nieudanym leczeniu inhibitorami kinaz z lenwatynibem lub sorafenibem.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
G-BA 2022 (Niemcy)	Dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym DTC, oporni lub niezdolni do RAI, z progresją podczas wcześniejszego stosowania leczenia systemowego	<p><u>Rekomendacja: pozytywna</u></p> <p>Kabozantynib jest wskazany jako monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym DTC, opornym na leczenie jodem radioaktywnym i z progresją po wcześniejszym stosowaniu leczenia systemowego.</p> <p>Wskazane odpowiednio leczenie dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sorafenib; • lenwatynib; • najlepsza terapia wspomagająca. <p>Leczenie kabozantynibem powinno być rozpoczęte i monitorowane jedynie przez specjalistów w dziedzinie: chorób wewnętrznych, hematologii, onkologii, endokrynologii i diabetologii i innymi doświadczonymi w leczeniu raka tarczycy u osób dorosłych.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>W uzasadnieniu wskazano na brak danych umożliwiające ocenę dodatkowych korzyści związanych ze stosowaniem kabozantynibu jako monoterapii w porównaniu z innymi opcjami leczenia.</p>

Dodatkowo, na stronie NICE⁶ odnaleziono informację o toczących się pracach nad opracowaniem rekomendacji dotyczącej stosowania kabozantynibu w terapii wcześniej leczonych pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy opornych na leczenie jodem radioaktywnym lub u których nie można zastosować takiego leczenia. Publikacja rekomendacji planowana jest na 19 lipca 2023 r.

Dodatkowo, zgodnie z informacjami agencji walijskiej AWMMSG⁷, procedura oceny produktu leczniczego Cabometyx (kabozantynib) we wskazaniu: wcześniej leczeni pacjenci w wieku od 12 r.ż. ze zróżnicowanym rakiem tarczycy, u których leczenie jodem radioaktywnym było nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania, spełnia kryteria wykluczenia (z tejże oceny) z uwagi na planowaną publikację rekomendacji refundacyjnej instytucji brytyjskiej – NICE.

⁶ <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10932> (data dostępu: 5.06.2023 r.)

⁷ <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/cabozantinib-cabometyx4/> (data dostępu: 5.06.2023 r.)

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Cabometyx jest finansowany w czterech krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). W Luksemburgu, Niemczech, Szwecji i Włoszech Cabometyx refundowany jest we wskazaniu: zróżnicowany rak tarczycy – leczenie II rzutu, poziom refundacji leku Cabometyx ze środków publicznych wynosi 100%.

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

Tabela 30. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Cabometyx, Cabozantinibum, tabletki powlekane, 60 mg, 30, tabl., GTIN: 03582186003961 Cabometyx, Cabozantinibum, tabletki powlekane, 40 mg, 30, tabl., GTIN: 03582186003954 Cabometyx, Cabozantinibum, tabletki powlekane, 20 mg, 30, tabl., GTIN: 03582186003947		
	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	
Austria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Belgia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Bulgaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Chorwacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Cypr	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Czechy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Dania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Estonia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Finlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Francja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Grecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Hiszpania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Holandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Irlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Islandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Liechtenstein	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Litwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Luksemburg*	100%	zróżnicowany rak tarczycy – leczenie II rzutu	
Łotwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Niemcy*	100%	zróżnicowany rak tarczycy – leczenie II rzutu	
Norwegia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Portugalia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Rumunia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Słowacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Słowenia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Szwajcaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Szwecja*	100%	zróżnicowany rak tarczycy – leczenie II rzutu	
Węgry	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Wielka Brytania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Włochy*	100%	zróżnicowany rak tarczycy – leczenie II rzutu	

*brak szczegółowych informacji w podziale na dawki

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 31.03.2023 r. znak PLR.4500.2287.2022.17.KKL, PLR.4500.2286.2022.17.KKL, PLR.4500.2288.2022.22.KKL (data wpływu do AOTMiT 31.03.2023 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. 2022 poz. 463, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Cabometyx (kabozantynib), tabletki powlekane, 60 mg, 30 tabl., GTIN: 03582186003961;
- Cabometyx (kabozantynib), tabletki powlekane, 40 mg, 30 tabl., GTIN: 03582186003954;
- Cabometyx (kabozantynib), tabletki powlekane, 20 mg, 30 tabl., GTIN: 03582186003947.

Oceniany lek miałby znaleźć się w istniejącej grupie limitowej „1175.0 Kabozantynib”.

Produkt leczniczy Cabometyx (kabozantynib) nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT w ocenianym wskazaniu.

Dodatkowo, Minister Zdrowia poprosił o weryfikację zasadności zmian wprowadzonych w treści programu lekowego również w zakresie leku już refundowanego ze środków płatnika publicznego (ujednoczenie programu lekowego w odniesieniu do obu substancji czynnych).

Problem zdrowotny

Rak tarczycy – nowotwór złośliwy wywodzący się:

1) z komórek pęcherzykowych tarczycy:

- a) raki zróżnicowane (DTC; >85% przypadków) – rak brodawkowy (większość) i rak pęcherzykowy oraz
- b) rak brodawkowy niskozróżnicowany (PDTC; 2–5%)
- c) rak anaplastyczny (niezróżnicowany; ATC; 2–5%).

2) z komórek C (okołopęcherzykowych) tarczycy wytwarzających kalcytoninę – rak rdzeniasty (5%).

Rokowanie w rakach zróżnicowanych tarczycy jest wyraźnie lepsze u chorych młodszych, dlatego większość klasyfikacji klinicznych raka wprowadziło granicę wieku (rozpoznanie raka <55 r.ż. w systemie TNM w edycji 8. Z 2017 r. wiąże się z lepszym rokowaniem). Ryzyko wznowy raka jest największe w ciągu pierwszych 5 lat, jednak należy się z nim liczyć przez całe życie.

Ocenia się, że <10% chorych na raka tarczycy ma przerzuty odległe, a spośród nich 60-70% (czyli <5% wszystkich chorych) to przypadki choroby odporne na leczenie jodem radioaktywnym. Częściej do tej grupy należą przypadki raka brodawkowego niskozróżnicowanego. Ponadto część raków zróżnicowanych oraz z komórek Hurthle'a w toku progresji traci zdolność wychwytu jodu, a w niektórych przypadkach także produkcji tyreoglobuliny, co jest rokowniczo niekorzystne i skraca średni czas przeżycia do 3-5 lat.

Alternatywne technologie medyczne

Jako alternatywną terapię wnioskodawca wskazał placebo. Należy jednak zwrócić uwagę, iż wnioskodawca odniósł się wyłącznie do leczenia aktywnego, pominięto natomiast możliwość stosowania finansowanego ze środków publicznych najlepszego leczenia wspomagającego (BSC). W ramach przekazanych uzupełnień ws. minimalnych wymagań, wnioskodawca wskazał, iż „w badaniu COSMIC-311 terapię BSC otrzymywali zarówno pacjenci leczeni kabozantynibem jak i pacjenci w grupie otrzymującej placebo. Najlepsza opieka wspomagająca stanowiła zatem dodatkowy element terapii, nie była natomiast komparatorem dla badanego leku”. Nie przeanalizowano natomiast kwestii, iż dodanie aktywnego leczenia, jakim jest terapia kabozantynibem, do aktualnie stosowanego BSC może wpłynąć na zużycie zasobów stosowanych w ramach BSC. Eksperti, ankietowani przez Agencję, wskazali, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii, w przypadku skuteczności leczenia kabozantynibem mogłoby spowodować:

- zmniejszenie liczby hospitalizacji,
- zmniejszenie liczby procedur radioterapeutycznych,
- opóźnienie rozpoczęciu opieki paliatywnej,

- wydłużenie czasu do leczenia objawowego (np. p/bólowego).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Pierwszorzędownymi punktami końcowymi w badaniu COSMIC 311 były przeżycie wolne od progresji (PFS) oraz odsetek obiektywnych odpowiedzi. W momencie odcięcia mediana obserwacji wynosiła 10,1 mies. Mediana PFS była istotnie statystycznie dłuższa w grupie KABO, w porównaniu do PLC: HR = 0,15 96% CI: 0,15; 0,31. Należy mieć na uwadze, iż na podstawie wyników przedstawionych w publikacji Brose 2022 dotyczących przeżycia wolnego od progresji w subpopulacji badania COSMIC 311 wydają się nie spełniać założenia proporcjonalnego hazardu. Nie dostępne były dodatkowe informacje pozwalające zweryfikować założenie.

W ramach odsetka obiektywnych odpowiedzi odnotowano istotną statystycznie przewagę KABO vs PLC w zakresie OR w populacji ITT, dla OITT (populacja pierwszych 100 losowo przydzielonych pacjentów) nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy.

W grupie KABO odnotowano 37 (21,76%) zgonów, w grupie PLC 21 (23,86%). Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy. Pomimo przejścia 40 pacjentów z placebo na kabozantynib, obserwowano tendencję do poprawy przeżywalności w grupie otrzymującej kabozantynib HR 0,76 (95% CI, 0,45–1,31).

W ramach oceny drugorzędowych punktów końcowych w badaniu COSMIC 311 nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ramach ilorazów szans dla odpowiedzi całkowitej oraz odpowiedzi częściowej. Odnotowano natomiast istotne statystycznie różnice na korzyść KABO w porównaniu do PLC w ramach uzyskania stabilnej postaci choroby, stabilnej postaci choroby trwającej co najmniej 16 tygodni, występowania postępującej postaci choroby oraz odsetka stabilizacji choroby.

Wnioskodawca w ramach odpowiedzi na pismo ws wymagań minimalnych wskazał, iż na prośbę Agencji „w analizie uwzględniono publikację Brose 2022. Ze względu na datę odcięcia identyczną jak we wcześniej włączonych do analizy publikacjach (8 lutego 2021 r.), wyniki przedstawione wcześniej w ramach analizy klinicznej nie uległy zmianie”. Należy mieć jednak na uwadze, iż w publikacji Brose 2021 przedstawiono analizę interim (jedynie dla części pacjentów ITT – 187 w Brose 2021 vs 258 w Brose 2022), zatem wyniki z publikacji Brose 2021 i Brose 2022 nie są identyczne. W ramach niniejszej AWA przedstawiono wyniki na podstawie publikacji Brose 2022.

Wnioskodawca w ramach odpowiedzi na pismo ws wymagań minimalnych wskazał, iż w przeprowadzonym przeglądzie wykluczono badania przeprowadzone na grupie pacjentów niekwalifikujących się do leczenia jodem radioaktywnym, ponieważ „W badaniu przeprowadzonym na grupie pacjentów niekwalifikujących się do takiego leczenia populacja różniłaby się znacząco od rzeczywistej populacji wymagającej terapii kabozantynibem, w związku z czym wykluczenie takich badań z przeprowadzonej analizy klinicznej jest uzasadnione”.

Należy mieć jednak na uwadze, iż nie jest konieczne przedstawianie wyników wyłącznie badań o najbardziej zbliżonej populacji, w przypadku, gdy prowadzi to do nieuwzględnienia części populacji w analizie. Tym samym przedstawienie dodatkowego badania, które umożliwi przeprowadzenie analizy skuteczności i bezpieczeństwa jedynie dla części populacji, która w innym wypadku zostałaby pominięta, poprawia jakość analizy i zmniejsza niepewność wnioskowania.

Analiza bezpieczeństwa

Mediana czasu trwania ekspozycji na kabozantynib wynosiła 6,0 miesięcy (zakres 0,2–18,8 miesięcy), na placebo 2,6 miesiąca (zakres 0,2–15,2 miesiąca).

Zmniejszenie dawki z powodu AE's było konieczne w 67% i 3% pacjentów w ramionach otrzymujących odpowiednio kabozantynib i placebo; mediana średniej dawki dobowej wynosiła 39,5 mg (zakres od 9,5 do 60,0 mg) dla kabozantynibu i 59,9 mg (zakres 18,4–68,3 mg) dla placebo. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych niezwiązanych z DTC wystąpiły u 9% pacjentów w grupie KABO i u 0% pacjentów w grupie PLC.

Do najczęściej występujących AE's (>10% pacjentów) w badaniu COSMIC 311 należały biegunka, zespół rękostopa, nadciśnienie, spadek apetytu, zmęczenie, nudności, wzrost ALT, wzrost AST, hipokalcemia, spadek masy ciała, wymioty, zapalenie żołądka, astenia, zapalenie błony śluzowej, hipomagnezja, proteinuria, duszności.

Profil bezpieczeństwa na podstawie ChPL Cabometyx (ostatnia aktualizacja 5.12.2022 r.)

Najczęstsze poważne działania niepożądane związane ze stosowaniem leku w populacji z DTC (występujące u ≥ 1% pacjentów) to biegunka, wysięk opłucnowy, zapalenie płuc, zatorowość płucna, nadciśnienie tętnicze, niedokrwistość, zakrzepica żył głębokich, hipokalcemia, martwica kości szczęki, ból, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, wymioty i zaburzenia czynności nerek.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie kabozantynibu w miejsce naturalnego przebiegu choroby jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania kabozantynib vs naturalny przebieg choroby wyniósł [redacted]. Wartości te, [redacted] znajdują się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto [redacted].

Największy wpływ na koszty inkrementalne związane ze stosowaniem kabozantynibu w miejsce naturalnego przebiegu choroby miało uwzględnienie [redacted].

Największe niepewności związane z AE wnioskodawcy wynikają z zawężenia populacji względem zapisów wnioskowanego programu lekowego [redacted].

[redacted] oraz uznanie, iż wskazany komparator: placebo – rozumiany jest jako naturalny przebieg choroby, tym samym pominięto potencjalne koszty komparatora. Ponadto, dane dotyczące skuteczności zaczerpnięto z publikacji Brose 2021, podczas gdy dostępne były wyniki z publikacji nowszej: Brose 2022 (obie dotyczące badania COSMIC-311). Należy także zwrócić uwagę na mało czytelny sposób przedstawienia założeń i wykorzystanych źródeł danych w ramach AE wnioskodawcy.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W analizie wpływu na budżet oszacowano prawdopodobne wydatki wynikające z wprowadzenia finansowania terapii kabozantynibem (produkt leczniczy Cabometyx) dedykowanego chorym na raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym po nieskutecznym leczeniu sorafenibem w ramach wnioskowanego programu lekowego (druga linia leczenia).

Wyniki analizy wnioskodawcy wskazały, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z [redacted]. Wydatki te wyniosą: [redacted]. Perspektywa wspólna wg wnioskodawcy jest tożsama z wynikami perspektywy płatnika publicznego.

Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności oszacowania liczebności populacji docelowej oraz z nieuwzględnienia opcjonalnej technologii lekowej.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Proponuje się dodanie oceny jakości życia pacjentów przy kwalifikacji i podczas monitorowania leczenia w programie, by uzyskać rzeczywiste dane z polskiej praktyki klinicznej.

Do zapisów wnioskowanego programu lekowego jedyną uwagę zgłosiła dr n. med. Joanna Streb (Konsultantka Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej). Uwaga dotyczyła szczegółowych kryteriów kwalifikacji do terapii kabozantynibem. [redacted]

Ta grupa pacjentów przy takim zapisie kryteriów kwalifikacji nie będzie mogła kontynuować leczenia w ramach II linii terapii. Ponadto prawdopodobnie nie wszyscy pacjenci obecnie leczeni w ramach procedury RDTL przy takim zapisie w PL dla kabozantynibu będą mogli być włączeni do PL 119 po objęciu refundacją kabozantynibu. Sugeruję [redacted].

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na dowody z publikacji naukowych wskazujące na wydłużony czas wolny od progresji choroby u pacjentów leczonych kabozantynibem w ramach leczenia II rzutu.

Uwagi dodatkowe

W ramach zlecenia, Minister Zdrowia poprosił o weryfikację zasadności zmian wprowadzonych w treści programu lekowego również w zakresie leku już refundowanego ze środków płatnika publicznego (ujednoczenie programu lekowego w odniesieniu do obu substancji czynnych), tj. sorafenibu stosowanego w I linii leczenia raka tarczycy.

Eksperti ankietowani przez Agencję wskazali, iż większość proponowanych zmian jest uzasadniona, jednakże zgłosili zastrzeżenia dotyczące zapisów dotyczących proponowanych kryteriów wyłączenia (zapisy dot. stanu

sprawności ECOG) oraz badań przy kwalifikacji do leczenia (dotyczących zmiany wykonywanych badań: z tomografii komputerowej na MR), a także monitorowania programu.

Zdaniem analityków Agencji dodanie zapisów umożliwiających włączenie do terapii sorafenibem w ramach programu lekowego B.119 pacjentów, którzy nie kwalifikowali się do wcześniejszego leczenia jodem radioaktywnym może potencjalnie wpłynąć na rozszerzenie populacji. Ponadto, proponowane stosowanie sorafenibu u pacjentów nie kwalifikujących się do wcześniejszego leczenia jodem radioaktywnym będzie wskazaniem pozarejestryjnym (off-label).

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.

Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
[REDACTED]	NIE	Ostatecznie do AKL wnioskodawcy włączono badanie, w którym pacjenci [REDACTED] Natomiast w ramach AE i AWB wnioskodawcy ostatecznie pominięto pacjentów [REDACTED]
Analiza ekonomiczna nie jest przeprowadzana w dwóch wariantach (§ 5 ust. 10 pkt 2 Rozporządzenia). Nie przedstawiono oszacowań z perspektywy wspólnej. Zdaniem analityków Agencji, między porównywanymi grupami mogą być różnice w kosztach (np. analgezji, terapii hormonalnej, itp.), co nie zostało wzięte pod uwagę w ramach AE wnioskodawcy.	NIE	Wnioskodawca przedstawił dodatkowe wyjaśnienia dotyczące pominięcia wariantu oszacowań z perspektywy wspólnej, jednakże ostatecznie nie przedstawił wyników z ww. perspektywy. Patrz też rozdz. 5.3. niniejszej AWA.
AWB nie zawiera oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje (§ 6 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia). Nie uwzględniono kosztów BSC. Ponadto w ramach oszacowania wydatków w scenariuszu istniejącym uwzględniono koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, które zostały pominięte w ramach oszacowań aktualnych rocznych wydatków.	NIE	W ramach przekazanych uzupełnień wnioskodawca przedstawił dodatkowe wyjaśnienia. Jednakże w ramach scenariusza nowego AWB wnioskodawca zakłada, że leczenie pacjentów nie będzie się różniło od scenariusza obecnego. W związku z tym pacjenci będą otrzymywać najlepsze dostępne leczenie w ramach opcji finansowanych w Polsce. Dodatkowo w ramach oszacowania aktualnych rocznych wydatków wnioskodawca uwzględniła stosowanie radioterapii paliatywnej u każdego chorego po nieskutecznym leczeniu. Szczegóły w rozdz. 3.6 niniejszej AWA.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Brose 2021	Brose M. S., et al.: Cabozantinib for radioiodine-refractory Differentiated Thyroid Cancer (COSMIC-311): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2021; 22(8):1126-1138.
Brose 2022	Brose MS, et al.: Cabozantinib for previously treated radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: Updated results from the phase 3 COSMIC-311 trial. <i>Cancer.</i> 2022 Dec 15;128(24):4203-4212. doi: 10.1002/cncr.34493. Epub 2022 Oct 19. Erratum in: <i>Cancer.</i> 2023 Jan 13,

Rekomendacje kliniczne i finansowe

CADTH 2022	CADTH Reimbursement Recommendation: Cabozantinib (Cabometyx). November 2022; Volume 2; Issue 11.
ESMO 2022	Filetti S, et al., on behalf of the ESMO Guidelines Committee. ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of systemic therapy in advanced thyroid cancer. <i>Annals of Oncology</i> ; 2022
ETA 2019	Fugazzola L, et al.: 2019 European Thyroid Association Guidelines for the Treatment and Follow-Up of Advanced Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. <i>Eur Thyroid J.</i> 2019;8:227–245.
G-BA 2022	Gemeinsamer Bundesausschus: Cabozantinib (new therapeutic indication: thyroid carcinoma, refractory to radioactive iodine, after prior systemic therapy). Resolution of: 1 December 2022; Entry into force on: 1 December 2022; Federal Gazette, BAnz AT 23 01 2023 B3.
HAS 2022	Haute Autorité de santé (HAS): cabozantinib CABOMETYX 20 mg, 40 mg, and 60 mg. film-coated tablets. New indication. Adopted by the Transparency Committee on 9 November 2022.
NCCN 2023	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Thyroid Carcinoma Version 2.2023 — May 18, 2023
NIH 2023	National Cancer Institute Thyroid Cancer Treatment (PDQ)—HealthProfessional Version https://www.cancer.gov/types/thyroid/hp/thyroid-treatment-pdq (dostęp 22.05.2023 r.)
PTN 2022	Jarząb B., et al.: Diagnosis and treatment of thyroid cancer in adult patients — Recommendations of Polish Scientific Societies and the National Oncological Strategy. 2022 Update. <i>Endokrynol Pol</i> 2022; 73 (2): 173–239
SEOM 2019	Gallardo E., et al.: SEOM clinical guideline thyroid cancer (2019). <i>Clinical and Translational Oncology.</i> 2020;22:223–235.

Pozostałe publikacje

AE Cabometyx 2020	Analiza ekonomiczna do zlecenia 299/2020 w BIP AOTMiT. Cabometyx (kabozantynib) w 3. linii leczenia zaawansowanego raka nerki. Warszawa, marzec 2020 r.
Ara 2010	Ara R., Brazier J.: Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. <i>Value Health</i> ; 2010;13(5): 509-18.
Brose 2014	Brose MS, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. <i>Lancet.</i> 2014 Jul 26;384(9940):319-28.
ChPL Cabometyx	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cabometyx (data ostatniej aktualizacji: 5.12.2022 r.)
ChPL Nexavar	Charakterystyka Produktu Leczniczego Nexavar (data ostatniej aktualizacji: 19.10.2022 r.)
Dane GUS	Główny Urząd Statystyczny. GUS. Tablice trwania życia 2021 rok. https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html
Fordham 2015	Fordham B.A., et al.: Health state utility valuation in radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. <i>Patient Prefer Adherence.</i> 2015; 9: 1561-72.
Fullmer 2021	Fullmer T, Cabanillas ME, Zafereo M. Novel Therapeutics in Radioactive Iodine-Resistant Thyroid Cancer. <i>Front Endocrinol (Lausanne).</i> 2021 Jul 15;12:720723.
Jarząb 2021	Jastrząb B. Rak tarczycy; https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.9.5 .
Krajewska 2019	Krajewska J. Autoreferat, 2019.
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów. http://onkologia.org.pl
Leppert 2012	Leppert W., Nowakowska E.: Rola radioterapii w leczeniu chorych na nowotwory w opiece paliatywnej. <i>Medycyna Paliatywna</i> 2012; 3: 122–136.
NICE TA535	Fleeman, N. et al. A systematic review of lenvatinib and sorafenib for treating progressive, locally advanced or metastatic, differentiated thyroid cancer after treatment with radioactive iodine. <i>BMC cancer</i> ; 2019; 19, 1-16.

Obwieszczenie MZ z 20.04.2023 r.	Ministerstwo Zdrowia: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2023 r.
Tumino 2017	Tumino D, Frasca F, Newbold K. Updates on the Management of Advanced, Metastatic, and Radioiodine Refractory Differentiated Thyroid Cancer. <i>Front Endocrinol (Lausanne)</i> . 2017 Nov 20;8:312.
Wysocki 2017	Wysocki W. Nowotwory złośliwe tarczycy (rak tarczycy); https://www.mp.pl/pacjent/onkologia/chorobynowotworowe/162017,nowotwory-zlosliwe-tarczycy-rak-tarczycy
Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 119/2022/DGL	Zarządzenie Prezesa NFZ z dnia 22.09.2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1192022dgl,7569.html .
Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 95/2022/DSOZ	Zarządzenie Prezesa NFZ z dnia 27.07.2022 r. w sprawie warunków umów o udzielanie onkologicznych świadczeń kompleksowych. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-952022dsoz,7549.html .

14. Załączniki

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Cabometyx (kabozantynib) w leczeniu pacjentów z rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym po nieskutecznym leczeniu sorafenibem, [REDACTED] Warszawa, 2023;
- Analiza kliniczna dla leku Cabometyx (kabozantynib) w leczeniu pacjentów z rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym po nieskutecznym leczeniu sorafenibem, [REDACTED] Warszawa, 2023;
- Analiza ekonomiczna dla leku Cabometyx (kabozantynib) w leczeniu pacjentów z rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym po nieskutecznym leczeniu sorafenibem, [REDACTED] Warszawa, 2023;
- Analiza wpływu na budżet dla leku Cabometyx (kabozantynib) w leczeniu pacjentów z rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym po nieskutecznym leczeniu sorafenibem, [REDACTED] Warszawa, 2023;
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Cabometyx (kabozantynib) w leczeniu pacjentów z rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym po nieskutecznym leczeniu sorafenibem, [REDACTED] Warszawa, 2023;
- Odpowiedź na pismo OT.423.1.10.2023.2.KDe z dnia 28.04.2023 r. Cabometyx (kabozantynib) w leczeniu pacjentów z rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym po nieskutecznym leczeniu sorafenibem, [REDACTED], Warszawa, maj 2023.