



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

---

**Wniosek o objęcie refundacją leku Cabometyx  
(kabozantynib)**  
w ramach programu lekowego „**Leczenie pacjentów  
z rakiem nerki (ICD-10: C64)**” w skojarzeniu  
z **niwolumabem**  
Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.1.22.2024

Data ukończenia: 04.07.2024 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nazwa wnioskodawcy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Ipsen Pharma S.A.S. 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), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>2)</sup>.

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Ipsen Pharma S.A.S.

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nazwa przedsiębiorców innych niż wnioskodawca) 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) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>2)</sup>.

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Bristol-Myers Squibb, Novartis,

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nazwa przedsiębiorców innych niż wnioskodawca) 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) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>2)</sup>.

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Bristol-Myers Squibb, Novartis.

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.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ADRs</b>	działania niepożądane (adverse drug reactions)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>ALT</b>	aminotransferaza alaninowa
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>AST</b>	aminotransferaza asparaginianowa
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>b.d.</b>	brak danych
<b>CDA-AMC</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CER</b>	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CR</b>	odpowiedź całkowita (ang. complete response)
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>FKSI-19</b>	kwestionariusz oceny jakości życia Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index-19
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HR</b>	współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio)
<b>HR</b>	iloraz hazardów (hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
<b>IPI</b>	ipilimumab
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>KABO</b>	kabozantynib
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)
<b>LY</b>	lata życia (life years)
<b>MD</b>	różnica średnich (mean difference)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NIWO</b>	niwolumab
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. odds ratio)
<b>ORR</b>	odpowiedź obiektywna (ang. objective response rate)
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
<b>PAZ</b>	pazopanib
<b>pCODR</b>	pan-Canadian Oncology Drug Review
<b>PD</b>	choroba postępująca (ang. progressive disease)
<b>PFS</b>	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression free survival)
<b>PHARMAC</b>	Pharmaceutical Management Agency
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PR</b>	odpowiedź częściowa (ang. partial response)
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>RB</b>	korzyść względna (relative benefit)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>RD</b>	różnica ryzyka (ang. risk difference)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	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)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	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)
<b>RR</b>	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
<b>SD</b>	choroba stabilna (ang. stable disease)
<b>SE</b>	błąd standardowy (standard error)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>SUN</b>	sunitynib
<b>Technologia</b>	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

<b>TEM</b>	temsylolimus
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2021 poz. 1285, z późn. zm.)
<b>VAS</b>	wizualna skala analogowa (ang.visual analogue scale)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	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

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
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 .....	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	14
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	14
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji .....	14
3.2. Problem zdrowotny .....	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	20
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	21
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	22
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>23</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	23
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	23
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	23
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	24
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	24
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	25
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	28
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	29
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	29
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	29
4.2.1.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	33
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	35
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	35
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	35

<b>5. Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>37</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	37
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	37
5.1.2. Dane wejściowe do modelu .....	37
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	38
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej .....	38
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.....	43
5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	43
5.3.4. Obliczenia własne Agencji .....	44
<b>6. Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>46</b>
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	46
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy .....	46
6.1.2. Dane wejściowe do modelu .....	46
6.1.3. Ocena strategii wyszukiwania.....	47
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	47
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	48
6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy .....	49
6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości.....	49
6.3.3. Obliczenia własne Agencji .....	50
<b>7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>51</b>
<b>8. Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>52</b>
<b>9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>53</b>
<b>10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>55</b>
<b>11. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>56</b>
<b>12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>60</b>
<b>13. Źródła.....</b>	<b>61</b>
<b>14. Załączniki.....</b>	<b>62</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia PLR.4500.2366.2023.19.KKL  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.2367.2023.20.KKL  
25.03.2024 r.

---

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - Cabometyx, *cabozantinibum*, tabl. powł., 20 mg, 30 tabl., GTIN: 03582186003947,
    - Cabometyx, *cabozantinibum*, tabl. powł., 40 mg, 30 tabl., GTIN: 03582186003954,
  - Wnioskowane wskazanie:
    - w ramach programu lekowego: „**Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)**” w skojarzeniu z niwolumabem
- 

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:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

---

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK    \_ NIE

---

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Francja

---

Wnioskodawca

Ipsen Pharma S.A.S.  
Francja, 92100, Boulogne Billancourt,  
Quai Georges Gorse, 65

---





### 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

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cabometyx, <i>cabozantinibum</i>, tabl. powł., 20 mg, 30 tabl., GTIN: 03582186003947;</li> <li>• Cabometyx, <i>cabozantinibum</i>, tabl. powł., 40 mg, 30 tabl., GTIN: 03582186003954</li> </ul>
<b>Kod ATC</b>	L01EX07
<b>Substancja czynna</b>	Kabozantynib
<b>Droga podania</b>	Podanie doustne
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Kabozantynib jest małą cząsteczką, która hamuje liczne receptory kinaz tyrozynowych (RTK) związane ze wzrostem nowotworu i angiogenezą, patologiczną przebudową kości, opornością na leki i tworzeniem przerzutów nowotworu. Kabozantynib był badany w kierunku działania hamującego wobec szeregu kinaz i został zidentyfikowany jako inhibitor receptorów MET (białka receptorowego czynnika wzrostu hepatocytów) oraz VEGF (czynnika wzrostu 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.
<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	Terapia skojarzona składająca się z kabozantynibu i niwolumabu w leczeniu raka nerkowokomórkowego w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)”.
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	<p>I LINIA LECZENIA</p> <p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2.) dla poszczególnych substancji czynnych.</p> <p>1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. raka nerkowokomórkowego z wyłączeniem raka z kanalików zbiorczych - w przypadku kabozantynibu, pazopanibu,</li> <li>b. raka nerkowokomórkowego z komponentem raka jasnokomórkowego lub sarkomatycznym – w przypadku niwolumabu z ipilimumabem,</li> <li>c. raka nerkowokomórkowego - w przypadku temsyrolimus,</li> <li>d. <b>raka nerkowokomórkowego z komponentem raka jasnokomórkowego</b> - w przypadku kabozantynibu z niwolumabem;</li> </ol> </li> <li>2) nowotwór w stadium zaawansowanym bez możliwości radykalnego leczenia miejscowego;</li> <li>3) brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego o zaawansowanego raka nerki – w przypadku pazopanibu możliwa wcześniejsza immunoterapia z wykorzystaniem cytokin;</li> <li>4) stan sprawności według skali Karnofsky'ego 70-100 (dla temsyrolimus 60-100);</li> <li>5) ukończony 18. rok życia;</li> <li>6) uprzednie usunięcie guza pierwotnego lub odstąpienie od nefrektomii potwierdzone udokumentowaną decyzją konsylium multidyscyplinarnego;</li> <li>7) zmiany możliwe do obiektywnej oceny w badaniach obrazowych (wg aktualnej wersji RECIST);</li> <li>8) nieobecność aktywnych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne wcześniejsze wycięcie przerzutów lub stereotaktyczna radioterapia, o ile po leczeniu utrzymuje się stan bezobjawowy);</li> <li>9) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem;</li> <li>10) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do rozpoczęcia terapii w oparciu o aktualną ChPL;</li> <li>11) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej ChPL;</li> <li>12) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;</li> <li>13) zgoda pacjenta na zapobieganie ciąży zgodnie z aktualną ChPL stosowanych leków</li> </ol> <p>1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii</p> <p>(...)</p>

	<p><b>1.2.5. kabozantynibem w skojarzeniu z niwolumabem</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) pośrednie lub niekorzystne rokowanie wg skali IMDC;</li> <li>2) brak wcześniejszego leczenia raka nerki inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego (o aktywności anty -PD -1/ PD -L1, anty -CTLA4) w tym leczenia adjuwantowego;</li> <li>3) brak wcześniejszego leczenia kabozantynibem w monoterapii;</li> <li>4) nieobecność aktywnych chorób immunologicznych z wyłączeniem zespołu Sjögrena, bielactwa, cukrzycy typu I, niedoczynności tarczycy (leczonej wyłącznie suplementacją hormonalną), łuszczycy niewymagającej leczenia systemowego;</li> <li>5) niestosowanie systemowych leków kortykosteroidowych (w dawce przekraczającej 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej innego leku kortykosteroidowego) lub leków immunosupresyjnych w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem leczenia (kortykosteroidy wziewne są dozwolone);</li> <li>6) brak nadwrażliwości na przeciwciała monoklonalne w wywiadzie.</li> </ol>
<b>Dawkowanie</b>	<p>Produkt leczniczy CABOMETRYX w skojarzeniu z niwolumabem w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego RCC</p> <p>Zalecana dawka produktu leczniczego CABOMETRYX wynosi 40 mg raz na dobę w skojarzeniu z niwolumabem podawanym dożylnie w dawce 240 mg co 2 tygodnie lub 480 mg co 4 tygodnie. Leczenie należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnych objawów toksyczności. Stosowanie niwolumabu należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnych objawów toksyczności lub przez okres do 24 miesięcy u pacjentów bez progresji choroby (informacje na temat dawkowania niwolumabu podano w Charakterystyce Produktu Leczniczego [ChPL] niwolumabu).</p>

Źródło: ChPL Cabometyx, proponowany program lekowy

Warto zauważyć, iż poza prezentacją leku Cabometyx w postaci tabl. powł., 20 mg, 30 tabl oraz tabl. powł., 40 mg, 30 tabl. istnieje również prezentacja kabozantynibu – 60 mg tabletki powlekane, niebędąca przedmiotem ocenianego wniosku.

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 09 września 2016 r.</p> <p>Data przedłużenia pozwolenia: 21 kwietnia 2021 r.</p> <p>Urząd wydający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: EMA</p>
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Produkt leczniczy CABOMETRYX w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ jako pierwsza linia leczenia dorosłych pacjentów z grupy pośredniego lub niekorzystnego ryzyka</li> <li>○ u dorosłych pacjentów, u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF).</li> </ul> </li> <li>• <b>Produkt leczniczy CABOMETRYX w skojarzeniu z niwolumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u dorosłych pacjentów.</b></li> <li>• Produkt leczniczy CABOMETRYX w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka wątrobowokomórkowego (HCC) u dorosłych uprzednio leczonych sorafenibem.</li> <li>• Produkt leczniczy CABOMETRYX w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy u dorosłych pacjentów z opornością na jod promieniotwórczy lub niekwalifikujących się do tej terapii, u których stwierdzono progresję choroby w czasie poprzedniego leczenia systemowego lub po jego zakończeniu.</li> </ul>
<b>Status leku sierocego</b>	Nie.
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

Źródło: ChPL Cabometyx

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Terapia kabozantynibem w skojarzeniu niwolumabem nie była dotychczas przedmiotem oceny w Agencji w ramach zlecenia MZ z art. 35 ust. 1 ust. ref. Niemniej jednak, lek kabozantynib w monoterapii w ramach leczenia raka nerki oceniany był w następujących wskazaniach:

- w 2021 roku w ramach III linii terapii, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego w I linii oraz niwolumabu w II linii (nr BIP 299/2020),
- w 2019 roku w ramach I linii leczenia u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do immunoterapii (nr BIP 172/2019),
- w 2017 roku w II linii leczenia (nr BIP 51/2017).

Ponadto monoterapia karbozantynibem w leczeniu raka nerki oceniana była również w ramach RDTL (podstawa prawna zlecenia MZ: art. 47 f ust. 1 ust. o św.).

- zaawansowany rak nerkowokomórkowy (ICD-10: C64) – II linia leczenia,
- zaawansowany rak brodawkowy nerki z przerzutami (ICD-10: C64.9),
- rak nerki (ICD-10: C64) III linia leczenia (20 mg, 40 mg, 60 mg),
- rak nerki (ICD-10: C64) w III i kolejnej linii leczenia.

Poniżej w tabeli przedstawiono wcześniejsze stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacje Prezesa Agencji dotyczące ocenianych wniosków refundacyjnych dla leku Cabometyx w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD 10 C64)”.

**Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii**

Nr zlecenia AOTMiT	Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
BIP – 299/2020, analiza OT.4331.47.2020 <sup>1</sup>	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 13/2021 z dnia 8 lutego 2021 r.	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cabometyx (cabozantinibum), 30 tabletek powlekanych 20 mg, EAN 03582186003947</li> <li>• Cabometyx (cabozantinibum), 30 tabletek powlekanych 40 mg, EAN 03582186003954</li> <li>• Cabometyx (cabozantinibum), 30 tabletek powlekanych 60 mg, EAN 03582186003961,</li> </ul> w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD 10 C64)” – <u>III linia, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego w I linii oraz niwolumabu w II linii</u> , w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem uwzględnienia uwag Rady. <b>Uzasadnienie stanowiska:</b> Głównym argumentem Rady, przemawiającym za pozytywną opinią w zakresie objęcia refundacją leku kabozantynib, jest jego skuteczność kliniczna i konieczność zapewnienia pacjentom z rakiem nerki dostępu do III linii terapii.
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 13/2021 z dnia 12 lutego 2021 r.	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cabometyx, cabozantinibum, 30 tabletek powlekanych 20 mg, EAN 03582186003947 proponowana cena zbytu netto wynosi...</li> <li>• Cabometyx, cabozantinibum, 30 tabletek powlekanych 40 mg, EAN 03582186003954 proponowana cena zbytu netto wynosi...</li> <li>• Cabometyx, cabozantinibum, 30 tabletek powlekanych 60 mg, EAN 03582186003961, proponowana cena zbytu netto wynosi...</li> </ul> we wskazaniu: - <u>III linia, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego w I linii oraz niwolumabu w II linii</u> , w ramach istniejącego programu lekowego B.10 „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”. <b>Uzasadnienie rekomendacji:</b> Biorąc pod uwagę ograniczenia oceny skuteczności klinicznej oraz wyniki analizy ekonomicznej i finansowej i związane z nimi wątpliwości, objęcie refundacją ocenianej technologii można uznać za zasadne pod warunkiem.
BIP – 172/2019, analiza OT.4331.44.2019 <sup>2</sup>	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 94/2019 z dnia 21 października 2019 r.	Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cabometyx (cabozantinibum), tabletki powlekane, 40 mg, 30 tabl., EAN: 3582186003954,</li> <li>• Cabometyx (cabozantinibum), tabletki powlekane, 20 mg, 30 tabl., EAN: 3582186003947,</li> <li>• Cabometyx (cabozantinibum), tabletki powlekane, 60 mg, 30 tabl., EAN: 3582186003961,</li> </ul> w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” w I linii leczenia raka nerki u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do immunoterapii. <b>Uzasadnienie stanowiska:</b>

<sup>1</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7143-299-2020-zlc> [dostęp 6.06.2024]

<sup>2</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6214-172-2019-zlc> [dostęp 6.06.2024]

		<p>Nie udokumentowano zysku w zakresie przeżyć całkowitych w badaniu porównującym kabozantynib z sunitynibem w 1. linii leczenia systemowego chorych na zaawansowanego raka nerki. Wyniki badania CABOSUN, przeprowadzonego w niewielkiej liczbie chorych, pokazują istotną statystycznie większą skuteczność terapii lekiem kabozantynibem w porównaniu do terapii sunitynibem w zakresie czasu do progresji, jednak opublikowane badania wskazują, że zysk ten dotyczył tylko podgrupy chorych pośredniego ryzyka według International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) oraz podgrupy chorych z rozszewem do kości. U ogółu chorych zysk w zakresie czasu do progresji był niewielki (+ 2,6 miesiąca) co budzi wątpliwości co do jego znaczenia klinicznego przy braku wykazanych różnic w przeżyciu całkowitym. W badaniu nie oceniono jakości życia pacjentów. Lek finansowany jest obecnie w II linii leczenia chorych na zaawansowanego raka nerki. Wprowadzenie go do I linii leczenia wiązałoby się ze znacznymi obciążeniami finansowymi dla płatnika publicznego. Najnowsze zalecenia NCCN, w grupie pośredniego i wysokiego ryzyka w IV stopniu zaawansowania raka nerki, rekomendują w I linii leczenia, na pierwszym miejscu, zastosowanie terapii immunologicznej (niwolumab + ipilimumab lub aktytynib + pembrolizumab), podczas gdy kabozantynib wymieniany jest na 3 pozycji.</p>
	<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 92/2019 z dnia 23 października 2019 r.</b></p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cabometyx, cabozantinibum, tabletki powlekane, 40 mg, 30 tabl.,</li> <li>• Cabometyx, cabozantinibum, tabletki powlekane, 20 mg, 30 tabl.,</li> <li>• Cabometyx, cabozantinibum, tabletki powlekane, 60 mg, 30 tabl.,</li> </ul> <p>w ramach programu lekowego: „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” w I linii leczenia raka nerki u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do immunoterapii.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne kliniczne stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest niezasadne.</p>
<p><b>BIP – 51/2017, analiza OT.4351.11.2017<sup>3</sup></b></p>	<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 33/2017 z dnia 6 czerwca 2017 r.<sup>4</sup></b></p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych Cabometyx, kabozantynib – tabletki, 60 mg tabl. powl. 30 szt; Cabometyx, kabozantynib – tabletki, 40 mg tabl. powl. 30 szt; Cabometyx, kabozantynib – tabletki, 20 mg tabl. powl. 30 szt; w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” w II linii leczenia pod warunkiem znaczącego obniżenia kosztów terapii.</p>

Warto zauważyć, iż obecnie kabozantynib (Cabometyx) jest refundowany w ramach dwóch programów lekowych:

- w ramach programu B.10 „Leczenie raka nerki”:
  - I linia leczenia — pośrednie lub niekorzystne rokowanie według skali IMDC;
  - II linia leczenia — udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia raka nerki z zastosowaniem wielokinazowych inhibitorów o działaniu antyangiogennym lub inhibitorów punktów kontrolnych układu immunologicznego (o aktywności anty-PD-1/ PD-L1, anty-CTLA4) stosowanych jako jedyne leczenie poprzedzające lub po wcześniejszej immunoterapii z wykorzystaniem cytokin oraz brak wcześniejszego leczenia kabozantynibem;
  - III linia leczenia — udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia systemowego z zastosowaniem wielokinazowych inhibitorów o działaniu antyangiogennym w 1. linii leczenia (możliwa wcześniejsza immunoterapia z wykorzystaniem cytokin) oraz niwolumabem w 2. linii leczenia oraz brak wcześniejszego leczenia kabozantynibem;
- w ramach programu B.5 „Leczenie raka wątrobowokomórkowego (II linia leczenia)”.

<sup>3</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4952-051-2017-zlc> [dostęp 6.06.2024]

<sup>4</sup> Tylko rekomendacja Prezesa.

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Lek będzie kwalifikowany do istniejącej grupy limitowej 1175.0, Kabozantynib.
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

#### 3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

##### Wnioskowane wskazanie, kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy Cabometyx (substancja czynna: kabozantynib), stosowany we wskazaniu rejestracyjnym, tj. w skojarzeniu z niwolumabem w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u dorosłych pacjentów. Należy zaznaczyć, iż populacja wnioskowana jest zawężona względem wskazania rejestracyjnego (pacjenci z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem RCC).

Analitycy nie zgłaszają uwag względem wnioskowanego wskazania, kategorii refundacyjnej i poziomu odpłatności. Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Wnioskowane jest włączenie do istniejącej grupy limitowej oraz włączenie do istniejącego programu lekowego.

##### Grupa limitowa

Biorąc pod uwagę treść wnioskowanego wskazania, analitycy nie zgłaszają uwag względem kwalifikacji ocenianego produktu leczniczego do już istniejącej grupy limitowej.

## 3.2. Problem zdrowotny

### ICD-10: C64 – nowotwór złośliwy nerki, z wyjątkiem miedniczki nerkowej

#### Definicja

Rak nerkowokomórkowy (ang. renal cell carcinoma RCC) to trzeci pod względem zachorowalności nowotwór złośliwy układu narządów moczowo-płciowych i stanowi około 80–90% wszystkich guzów nerek. W większości przypadków rozwija się z nabłonka cewek krętych bliższych, a bardzo rzadko z innych struktur nerki.

#### Klasyfikacja

Wyróżnia się przynajmniej 3 główne typy histologiczne raka nerki wg WHO:

- typ jasnokomórkowy (cRCC) (75%);
- typ brodawkowaty (pRCC), który dodatkowo obejmuje dwa podtypy, podtyp 1 oraz charakteryzujący się gorszym rokowaniem podtyp 2 (15-20%);
- typ chromofobny (chRCC) (5%).

Wymienione powyższej typy histologiczne odróżnia się na podstawie charakterystycznych cech morfologicznych, uwarunkowań genetycznych oraz molekularnych.



Najczęstsze objawy: krwimocz (zwykle okresowy, bez bólu, czasami cylindryczne skrzepy będące odlewami światła moczowodu), ból w okolicy lędźwiowej, utrata masy ciała, osłabienie, okresowa gorączka z nocnymi potami. W stadiach zaawansowanych guz w jamie brzusznej, powiększenie (wskutek przerzutów) węzłów chłonnych szyjnych i nadobojczykowych, obrzęki kończyn dolnych i żyłki powrózka nasiennego (zwykle po stronie lewej; wskutek ucisku lub naciekania naczyń żylnych), wyniszczenie. Klasyczna triada objawów (krwimocz, guz wyczuwalny przez powłoki, ból w okolicy lędźwiowej) obecnie występuje rzadko (<5% chorych). U ~30% chorych obserwuje się zespoły paranowotworowe.

### Epidemiologia

Rak nerki stanowi 5% nowotworów złośliwych u mężczyzn i 3% u kobiet, przy czym do tej statystyki zalicza się nowotwory wywodzące się z kory nerki i część nowotworów pochodzących z nabłonka dróg moczowych. Klasyczny rak nerkowokomórkowy wywodzący się z kory nerki, stanowi 80% przypadków raka nerki. Największą częstość zachorowań na RCC odnotowuje się w Europie Zachodniej i w Stanach Zjednoczonych. Ogółem w ciągu 2 ostatnich dekad zaobserwowano rocznie 2-procentowy wzrost częstości występowania RCC zarówno na świecie, jak i w Europie. Wśród chorych dominują mężczyźni (1,5:1), a szczyt zachorowań odnotowuje się między 60. a 70. rokiem życia. W ostatnich latach - według Krajowego Rejestru Nowotworów w Polsce stwierdza się około 5000 zachorowań na RCC rocznie (mężczyźni - około 3000, kobiety - około 2000 przypadków), a z powodu raka nerki umiera każdego roku około 2500 chorych (odpowiednio: 1500 i 1000 osób).

### Rokowanie

Najważniejszym wskaźnikiem rokowniczym w przypadku RCC jest stopień zaawansowania. 5-letnie przeżycie dla pacjentów z RCC w I lub II stopniu zaawansowania w momencie rozpoznania wynosi 80–90%. Czynniki niekorzystnego rokowania to: zły stan sprawności według skali sprawności Karnofsky'ego lub Eastern Cooperative Oncology Group, zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi, małe stężenie hemoglobiny, zwiększone skorygowane stężenie wapnia w surowicy i współistniejąca cukrzyca.

Większość analiz wykazała, że chorzy na raka charakteryzują się gorszym rokowaniem w porównaniu z chorymi z podtypem chromofobowym i brodawkowatym. Niektóre rzadsze podtypy, jak rak rdzeniasty, rak z kanalików zbiorczych czy rak nerki z translokacją Xp11.2, uznawane są za najbardziej agresywne. Dodatkowo, obecność komponenty mięsakowatej jest niezależnym negatywnym czynnikiem rokowniczym, zwiększającym agresywność i ryzyko rozsiewu nowotworu.

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego znajduje się w rozdziale 2.1 APD wnioskodawcy.

Źródła: Szczekliak 2023, [www.mp.pl](http://www.mp.pl), PTOK 2022

## 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

### NFZ

**Tabela 5. Liczba indywidualnych numerów PESEL dla których sprawozdano świadczenia z rozpoznaniem głównym lub współwystępującym C64 (wraz z podkodami)**

Rok	C64
2014	39 447
2015	40 747
2016	41 708
2017	42 788
2018	44 067
2019	46 097
2020	41 715
2021	38 969
2022	38 995
2023	51 173

### Opinia eksperta

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu według ankietowanego przez Agencję eksperta klinicznego, prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej.

**Tabela 6. Liczebność populacji według eksperta klinicznego**

Populacja	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
<b>Dorośli, nieleczeni wcześniej pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym o rokowaniu pośrednim i niekorzystnym</b>				
Subpopulacja pacjentów pośredniego ryzyka	1500	1100	500	Oszacowanie własne na podstawie liczby zachorowań i częstości występowania kategorii pośredniego i dużego ryzyka.
Subpopulacja pacjentów pośredniego / niekorzystnego ryzyka	2100	1800	900	
Subpopulacja pacjentów niekorzystnego ryzyka	600	700	300	

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) (<https://ptok.pl/>);
- Polska Unia Onkologii (PUO) (<http://www.puo.pl/>);
- European Society for Medical Oncology (ESMO) (<https://www.esmo.org/>);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (<https://www.nccn.org/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (<https://www.nice.org.uk/>);
- Kidney Cancer Research Network of Canada (KCRCN)
- European Association of Urology (EAU) (<https://uroweb.org/>)
- American Urological Association (AUA) (<https://www.auanet.org/>)
- bazę danych medycznych PubMed.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 27.05.2024 r. Z uwagi na mnogość odnalezionych wytycznych leczenia raka nerki, zdecydowano o zawężeniu kryteriów włączenia do dokumentów, w których wymieniono schemat KABO + NIWO oraz opublikowanych po 2021 roku. Uwzględniono więc pięć dokumentów: amerykańskie (NCCN 2024), europejskie (ESMO 2024 oraz EAU 2024), polskie (PTOK 2022) oraz kanadyjskie (KCRCN 2021).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.



Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2022	<p>I linia leczenia:</p> <p>Rokowanie korzystne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sunitynib [I, A]</li> <li>• pazopanib [I, A]</li> <li>• tiwozanib [II, B]</li> </ul> <p>Rokowanie pośrednie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kabozantynib [I, B]</li> <li>• <b>kabozantynib + niwolumab [I, A]</b></li> <li>• ipilimumab + niwolumab [I, A]</li> <li>• aksytynib + pembrolizumab [I, A]</li> <li>• aksytynib + awelumab [I, B]</li> <li>• lenwatynib + pembrolizumab [I, A]</li> </ul> <p>Rokowanie niekorzystne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kabozantynib [I, B]</li> <li>• kabozantynib + niwolumab [I, A]</li> <li>• ipilimumab + niwolumab [I, A]</li> <li>• aksytynib + pembrolizumab [I, A]</li> <li>• aksytynib + awelumab [I, B]</li> <li>• lenwatynib + pembrolizumab [I, A]</li> <li>• temsyrolimus [I, C]</li> </ul> <p><i>Poziomy jakości dowodów naukowych:</i></p> <p><i>I — dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doborem chorych lub z metaanaliz badań klinicznych z randomizacją</i></p> <p><i>II — dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych</i></p> <p><i>III — dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych</i></p> <p><i>IV — dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w praktyce klinicznej i/lub z opinii ekspertów</i></p> <p><i>Kategorie rekomendacji:</i></p> <p><i>A — wskazania jednoznacznie potwierdzone i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej</i></p> <p><i>B — wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej</i></p> <p><i>C — wskazania określone indywidualnie</i></p>
ESMO 2024	<p>I linia leczenia:</p> <p>Niezależnie od grupy ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• lenwatynib + pembrolizumab [I, A]</li> <li>• aksytynib + pembrolizumab [I, A]</li> <li>• <b>kabozantynib + niwolumab [I, A]</b></li> </ul> <p>Pośrednia i niekorzystna grupa ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ipilimumab + niwolumab [IA]</li> <li>• aksytynib- toripalimab [I, C; nie zatwierdzone przez EMA lub FDA]</li> </ul> <p>Opcjonalna terapia w pośredniej i niekorzystnej grupie ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kabozantynib [II, A; dla pacjentów którzy nie mogą otrzymać terapii I rzutu ukierunkowanej na PD-1]</li> </ul> <p>Korzystna grupa ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ipilimumab + niwolumab [I, C]</li> </ul> <p>Opcjonalna terapia w korzystnej grupie ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sunitynib [I, C]</li> <li>• pazopanib [I, C]</li> <li>• tiwozanib [II, C]</li> </ul> <p>Alternatywna terapia I linii dla pacjentów którzy nie mogą skorzystać z leczenia ICI (Inhibitorami punktów kontrolnych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sunitynib [I, A]</li> <li>• pazopanib [I, A]</li> <li>• tiwozanib [II, B]</li> </ul> <p><i>Kategorie dowodów:</i></p>

	<p><i>I – dowody oparte na wynikach co najmniej jednego prawidłowo zaplanowanego badania klinicznego z randomizacją i grupą kontrolną lub metaanalizy poprawnie przeprowadzonych homogenicznych badań klinicznych</i></p> <p><i>II – dowody oparte na co najmniej 1 dobrze zaprojektowanym badaniu klinicznym bez randomizacji, z badań kohortowych lub analitycznych z kontrolą (najlepiej z 11 ośrodków) lub z wielu serii czasowych lub wyników z niekontrolowanych eksperymentów</i></p> <p><i>Poziom rekomendacji:</i></p> <p><i>A – silne dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania i znacznej korzyści klinicznej, zdecydowanie uzasadniające postępowanie</i></p> <p><i>B – umiarkowane dowody na skuteczność - lub silne dowody na skuteczność, ale tylko ograniczone korzyści kliniczne - potwierdzają zalecenie stosowania. Ogólnie rekomendowane.</i></p> <p><i>C – dowody na skuteczność są niewystarczające, aby uzasadnić zalecenie lub przeciwwskazanie do stosowania, lub dowody na skuteczność mogą nie przeważać nad niekorzystnymi konsekwencjami (np. toksyczność leku, interakcje lekowe) lub kosztami chemiopreprofilaktyki lub alternatywnych metod. Opcjonalnie rekomendowane.</i></p>
EAU 2024	<p>I linia leczenia:</p> <p>Korzystny profil ryzyka wg IMDC:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kabozantynib + niwolumab (1B)</li> <li>• pembrolizumab + aksytynib (1B)</li> <li>• pembrolizumab + lenwatynib (1B)</li> <li>• pazopanib* (1B)</li> <li>• sunitynib (1B)</li> </ul> <p>Pośredni i niekorzystny profil ryzyka wg IMDC:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>kabozantynib + niwolumab (1B)</b></li> <li>• pembrolizumab + aksytynib (1B)</li> <li>• pembrolizumab + lenwatynib (1B)</li> <li>• niwolumab + ipilimumab (1B)</li> <li>• kabozantynib (2A)</li> <li>• sunitynib (1B)</li> <li>• pazopanib* (1B)</li> </ul> <p>*pazopanib tylko w przypadku choroby średniego ryzyka</p> <p><i>Poziomy jakości dowodów naukowych:</i></p> <p><i>1B - na podstawie randomizowanego kontrolowanego badania fazy 3.</i></p> <p><i>2A - na podstawie dobrze zaprojektowanego badania bez randomizacji lub analizy podgrup w randomizowanym kontrolowanym badaniu.</i></p>
NCCN 2024	<p>I linia leczenia (w przypadku jasnokomórkowego RCC o korzystnym rokowaniu):</p> <p>Preferowane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aksytynib + pembrolizumab [1]</li> <li>• <b>kabozantynib + niwolumab [1]</b></li> <li>• lenwatynib + pembrolizumab [1]</li> </ul> <p>Pozostałe rekomendowane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aksytynib + awelumab [2A]</li> <li>• kabozantynib [2B]</li> <li>• ipilimumab + niwolumab [2A]</li> <li>• pazopanib [2A]</li> <li>• sunitynib [2A]</li> </ul> <p>Schematy użyteczne w niektórych sytuacjach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aktywna kontrola [2A]</li> <li>• aksytynib [2B]</li> <li>• duże dawki IL-2 [2B]</li> </ul> <p>I linia leczenia (w przypadku jasnokomórkowego RCC o pośrednim lub niekorzystnym rokowaniu):</p> <p>Preferowane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aksytynib + pembrolizumab [1]</li> <li>• <b>kabozantynib + niwolumab [1]</b></li> <li>• ipilimumab + niwolumab [1]</li> <li>• lenwatynib + pembrolizumab [1]</li> <li>• kabozantynib [2A]</li> </ul> <p>Pozostałe rekomendowane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aksytynib + awelumab [2A]</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pazopanib [2A]</li> <li>• sunitynib [2A]</li> </ul> <p>Schematy użyteczne w niektórych sytuacjach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aksytynib [2B]</li> <li>• duże dawki IL-2 [3]</li> <li>• temsyrolimus [3]</li> </ul> <p><i>Poziom i siła zaleceń:</i></p> <p>1 – rekomendacja na podstawie dowodu o wysokiej jakości (np. randomizowane badania kliniczne), powszechna zgoda wśród członków NCC</p> <p>2A – rekomendacja na podstawie dowodu o niskiej jakości, powszechna zgoda wśród członków NCC</p> <p>2B – rekomendacja na podstawie dowodów o niskiej jakości i brak konsensusu wśród członków NCC</p> <p>3 – rekomendacja na podstawie dowodu o jakiegokolwiek jakości, związana z dużymi rozbieżnościami opinii</p>
<p><b>KCRCN 2021</b></p>	<p>I linia leczenia (w przypadku pacjentów z niskim ryzykiem wg IMDC):</p> <p>Terapie preferowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>kabozantynib + niwolumab</b></li> <li>• aksytynib + pembrolizumab</li> <li>• lenwatynib + pembrolizumab</li> </ul> <p>Terapie opcjonalne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sunitynib</li> <li>• pazopanib</li> <li>• aksytynib + awelumab</li> <li>• aktywny nadzór</li> </ul> <p>I linia leczenia (w przypadku pacjentów z pośrednim/wysokim ryzykiem wg IMDC):</p> <p>Terapie preferowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ipilimumab + niwolumab</li> <li>• aksytynib + pembrolizumab</li> <li>• niwolumab + kabozantynib</li> <li>• lenwatynib + pembrolizumab</li> </ul> <p>Terapie opcjonalne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sunitynib</li> <li>• pazopanib</li> <li>• kabozantynib</li> <li>• aksytynib + awelumab</li> <li>• aktywny nadzór</li> </ul> <p><i>Poziom i siła zaleceń : nie wskazano</i></p>

ICI- Inhibitory punktów kontrolnych (ang. immune- checkpoint inhibitors); IMDC - The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium

Podsumowując informacje zawarte w uwzględnionych wytycznych organizacji onkologicznych i urologicznych ogólnoeuropejskich oraz amerykańskich lek niwolumab w skojarzeniu z kabozantynibem jest rekomendowaną opcją terapeutyczną I linii leczenia raka nerkowokomórkowego.

W polskich wytycznych PTOK z 2022 roku zarówno w przypadku pacjentów o rokowaniu pośrednim, jak i tych o rokowaniu niekorzystnym lek kabozantynib, zarówno w skojarzeniu z lekiem niwolumab, jak i w monoterapii jest zalecaną opcją terapeutyczną, a zalecenie dotyczące terapii skojarzonej, stanowiącej przedmiot niniejszego wniosku cechuje poziom i jakość rekomendacji IA, co oznacza, że dowody pochodzą z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub z metaanaliz badań klinicznych z randomizacją, a wskazania są jednoznacznie potwierdzone i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej.

Wytyczne europejskie ESMO z 2021 roku, EAU z 2023 roku oraz kanadyjskie wytyczne KCRNC z 2021 roku zalecają skojarzenie leków kabozantynib i niwolumab jako standardową, preferowaną terapię niezależnie od profilu ryzyka. Poziom rekomendacji określono jako IA i IB odpowiednio w przypadku wytycznych ESMO i EAU, przy czym kategoria B oznacza silne pośrednie dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, uzasadniające postępowanie.

Najnowsze, amerykańskie wytyczne NCCN, wersja 1.2024, również wymieniają lek kabozantynib w skojarzeniu z lekiem niwolumab jako jeden z trzech preferowanych schematów terapii w przypadku zarówno korzystnego, jak

i pośredniego oraz niekorzystnego profilu ryzyka, określając poziom rekomendacji jako 1, tj. rekomendacji na podstawie dowodu o wysokiej jakości (np. randomizowane badania kliniczne), powszechna zgoda wśród członków NCCN.

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do czterech ekspertów klinicznych. Otrzymano jedną odpowiedź, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego**

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej						
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	Obecne warunki refundacyjne nie zawierają możliwości stosowania – podczas pierwszej linii leczenia – skojarzenia immunoterapii z antyangiogennymi inhibitorami wielokinazowymi, co jest uzasadnione u chorych z dużą dynamiką choroby i istotnymi objawami.						
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	Poprawienie rokowania chorych na raka nerkowokomórkowego jest uzależnione od zwiększenia częstości rozpoznawania w stadium wczesnym.						
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	Nie dostrzegam problemów.						
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	Nie dostrzegam problemów.						
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	Szczególne wskazania dotyczą chorych z grupy pośredniego rokowania oraz dużą dynamiką choroby i obecnością objawów.						
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	Mniejsze korzyści mogą dotyczyć chorych z współwystępowaniem chorób autoimmunologicznych oraz leczonych kortykosteroidami.						
Technologie opcjonalne	<b>Tabela 9. Technologie opcjonalne wskazane przez ankietowanego eksperta</b>						
	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne	
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii				
	Kabozantynib	40%	30%	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		Zgodnie z wytycznymi PTOK
	Niwolumab + ipilimumab	40%	20%	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Ewerolimus	10%	5%	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Leczenie objawowe	10%	5%	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe	<b>Tabela 10. Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe</b>						
	Istotny klinicznie punkt końcowy		Minimalna różnica odczuwalna przez chorego				

	Czas przeżycia wolnego od progresji choroby Czas przeżycia całkowitego	6 miesięcy dla kategorii pośredniego ryzyka i 5 miesięcy dla kategorii dużego ryzyka 10 miesięcy dla kategorii dużego ryzyka i 8 miesięcy dla kategorii dużego ryzyka
--	---	--

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu raka nerki są:

- w ramach katalogu B (leki i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w ramach programu lekowego):
  - *kabozantynib*
  - *niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem*
  - *temsylolimus*
  - *pazopanib*
- w ramach katalogu C (leki stosowane w ramach chemioterapii):
  - *sunitynib*
  - *winorelbina,*
  - *winkrystyna,*
  - *topotekan,*
  - *ifosfamid,*
  - *gemcytabina,*
  - *etopozyd,*
  - *doksorubicyna*
  - *dakarbazyne*
  - *cyklofosfamid*
  - *cisplatyna*
  - *karboplatyna.*

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<ul style="list-style-type: none"> <li>• niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem;</li> <li>• kabozantynib;</li> <li>• temsyrolimus;</li> <li>• pazopanib;</li> <li>• sunitynib</li> </ul>	Wymienione komparatory stanowią substancje obecnie stosowane w 1. linii leczenia raka nerki w ramach programu lekowego, refundowane ze środków publicznych i zalecane w wytycznych klinicznych.	Wybór niepełny (szczegóły poniżej).

#### Ocena wyboru wg analityków Agencji

W opinii analityków Agencji komparatory dla ocenianej interwencji w analizie klinicznej oraz ekonomicznej, powinny stanowić, poza uwzględnionymi przez wnioskodawcę, finansowane ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu opcje chemioterapeutyczne takie jak: winorelbina, winkrystyna, topotekan, ifosfamid, gemcytabina, etopozyd, doksorubicyna, dakarbazyna, cyklofosfamid, cisplatyna i karboplatyna.

## 4. Ocena analizy klinicznej

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

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Wcześniej nieleczeni dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym o rokowaniu pośrednim i niekorzystnym.	<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci, u których stosowano wcześniej terapię raka nerkowokomórkowego;</li> <li>badania na zdrowych ochotnikach</li> </ul>
Interwencja	Kabozantynib stosowany w skojarzeniu z lekiem niwolumab.	<ul style="list-style-type: none"> <li>kabozantynib stosowany w innej dawce niż dopuszczona w ramach wnioskowanego programu lekowego;</li> <li>kabozantynib stosowany w monoterapii;</li> <li>kabozantynib stosowany w skojarzeniu z inną substancją niż niwolumab</li> </ul>
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> <li>sunitynib;</li> <li>pazopanib;</li> <li>niwolumab + ipilimumab;</li> <li>kabozantynib;</li> <li>temsylolimus</li> </ul>	Dawkowanie niezgodne z ChPL
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie całkowite (OS, ang. overall survival),</li> <li>przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. progression free survival),</li> <li>odpowiedź na leczenie,</li> <li>jakość życia,</li> <li>bezpieczeństwo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia</li> <li>raportowanie wyników w sposób niemożliwy do wykorzystania w ramach niniejszej analizy</li> </ul>
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania RCT, w przypadku ich braku badania obserwacyjne</li> <li>przeglądy systematyczne lub metaanalizy</li> <li>jakiegokolwiek opracowania oceniające efektywność leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania jednoramienne</li> <li>opisy przypadków</li> <li>odpowiedzi na badania</li> <li>abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji</li> </ul>
Inne kryteria	Brak	Brak

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Cochrane Library, Embase oraz MEDLINE przez Pubmed Jako datę wyszukiwania podano 25.10.2023 r.

Selekcji badań na wszystkich etapach dokonywało dwóch niezależnie pracujących analityków. Między analitykami, dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji, nie było niezgodności. W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Cochrane Library, Embase oraz MEDLINE przez Pubmed z zastosowaniem haseł dotyczących populacji oraz interwencji Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 27.05.2024 r.

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

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 5 badań RCT włączonych do metaanalizy:

- badanie CheckMate 9ER (Choueiri 2021), w którym porównywano KABO +NIWO vs SUN;
- badanie COMPARZ (Motzer 2013), w którym porównywano PAZ vs SUN;
- badanie CABOSUN (Choueiri 2017), w którym porównywano KABO vs SUN;
- badanie CheckMate 214 (Motzer 2018), w którym porównywano NIWO + IPI vs SUN;
- badanie TemPa (Tannir 2020), w którym porównywano TEM vs PAZ.

Oraz 9 opracowań wtórnych, w których przedstawiono skuteczność lub bezpieczeństwo kabozantynibu w skojarzeniu z niwolumabem w leczeniu 1 linii raka nerkowokomórkowego:

- Aldin 2023;
- Bosma 2022;
- Cattrini 2021;
- Krawczyk 2023;
- Mo 2021;
- Niewada 2023;
- Ossato 2023;
- Quhal 2021;
- Riaz 2021;
- Shpilsky 2021.

##### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 13. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
CheckMate 9ER (Choueiri 2021) <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Bristol Myers Squibb, Ono Pharmaceutical, Exelixis, Ipsen Pharma i Takeda Pharmaceutical	Wielośrodkowe badanie 3. fazy, prospektywne, randomizowane, kontrolowane, otwarte. ( <i>open-label</i> , bez zaślepienia). Interwencja: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kabozantynib doustnie 40 mg/dzień jednorazowo i niwolumab 240 mg co 2 tygodnie;</li> <li>• Sunitynib doustnie 50 mg/dzień cykl 4 tyg przyjmowania i 2 tygodnie przerwy;</li> </ul> Okres obserwacji: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 18,1 mies.</li> <li>• 23,5 mies.</li> <li>• 32,9 mies. (min. 25,4 mies.)</li> <li>• <b>44 mies. (min. 36,5 mies.)</b></li> <li>• Maksymalny okres obserwacji: mediana dla OS wynosząca 44 miesiące (minimalny okres obserwacji - 36,5 miesiąca).</li> </ul>	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>• wcześniej nieleczony zaawansowany jasnokomórkowym; rak</li> <li>• jakiegokolwiek prognostyczny wynik ryzyka wg International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC);</li> <li>• wynik stanu sprawności Karnofsky'ego co najmniej 70 (w skali od 0 do 100, z niższymi wynikami wskazującymi na większą niepełnosprawność);</li> <li>• mierzalna choroba zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi w guzach litych, wersja 1.1, według oceny badacza;</li> <li>• zaawansowany rak nerkowokomórkowy (niepodatny na leczenie chirurgiczne lub radioterapię) albo rak nerkowokomórkowy z przerzutami (American Joint Committee na IV stadium raka);</li> <li>• brak wcześniejszej terapii systemowej w przypadku raka</li> </ul>	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS</li> </ul> <u>Pozostałe:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OS;</li> <li>• ORR;</li> <li>• bezpieczeństwo;</li> <li>• jakość życia</li> </ul>



		<p>nerkowokomórkowego (dozwolono jedno wcześniejsze leczenie uzupełniające lub neoadiuwantowe w przypadku całkowitej resekcyjnego raka nerkowokomórkowego) oraz dostępnej tkanki nowotworowej do analizy</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aktywne przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego;</li> <li>• aktywna choroba autoimmunologiczna</li> <li>• ogólnoustrojowe leczenie glikokortykosteroidami (&gt;10 mg ekwiwalentu prednizonu na dobę) lub innymi lekami immunosupresyjnymi w ciągu 14 dni przed randomizacją</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów (ITT=651)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• KABO =323</li> <li>• SUN = 328</li> </ul>	
--	--	--	--

Szczegółowy opis wskazanego w tabeli badania znajduje się w rozdziale 3.2 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 3.2 AKL wnioskodawcy.

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W analizie klinicznej Wnioskodawcy badania włączone do AKL oceniono za pomocą oceny ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane. Z kolei do oceny przeglądów systematycznych wykorzystano skalę AMSTAR 2.

Badanie CheckMate 95 Wnioskodawca ocenił jako niosące pewne ryzyko popełnienia błędu systematycznego we wszystkich ocenianych punktach końcowych (PFS, OS oraz odpowiedź na leczenie). Obniżenie jakości badania oceniono w ramach domeny dotyczącej brakujących danych wynikowych.

Badanie ChechaMate 214 Wnioskodawca ocenił jako niosące niskie ryzyko błędu systematycznego w punkcie końcowym OS oraz jako niosące pewne ryzyko błędu w ramach PFS i odpowiedzi na leczenie. W ocenie PFS i odpowiedzi na leczenie ryzyko błędu związane było z domeną pomiaru efektu.

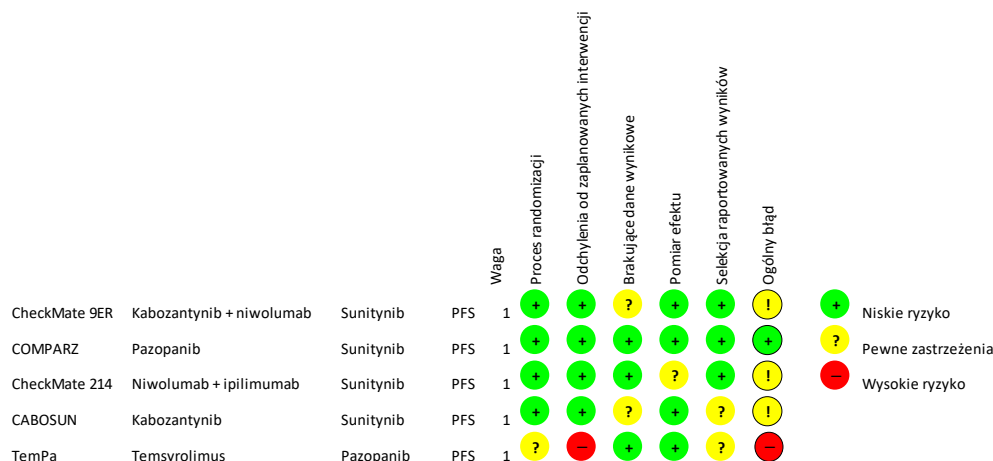
Badanie COMPARZ Wnioskodawca ocenił jako niosące niskie ryzyko błędu systematycznego w zakresie PFS, OS oraz odpowiedzi na leczenie.

Badanie CABOSUN Wnioskodawca ocenił jako niosące pewne ryzyko błędu we wszystkich ocenianych punktach końcowych (PFS, OS i odpowiedź na leczenie). Ryzyko błędu związane było z domenami dotyczącymi brakujących danych wynikowych oraz selekcji raportowanych wyników.

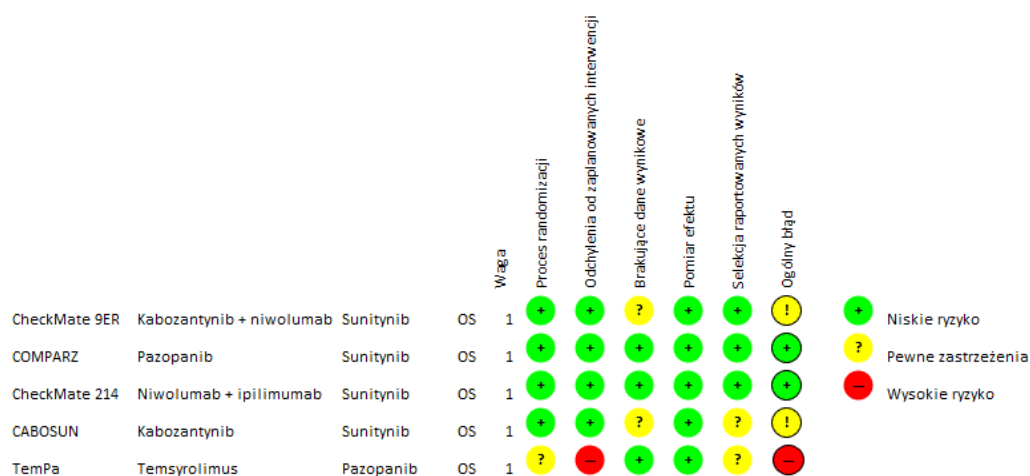
W badaniu TemPra obniżenie jakości badania spowodowane było z pewnym ryzykiem błędu w domenach dotyczących procesu randomizacji i selekcji raportowanych wyników oraz z wysokim ryzykiem błędu w domenie dotyczącej odchyień od zaplanowanej interwencji we wszystkich ocenianych punktach końcowych (PFS, OS i odpowiedź na leczenie). Ogólna ocena badania TemPa przez Wnioskodawcę wykazała wysokie ryzyko błędu systematycznego.

Zdaniem Analityków Agencji ocena badania została przeprowadzona prawidłowo.

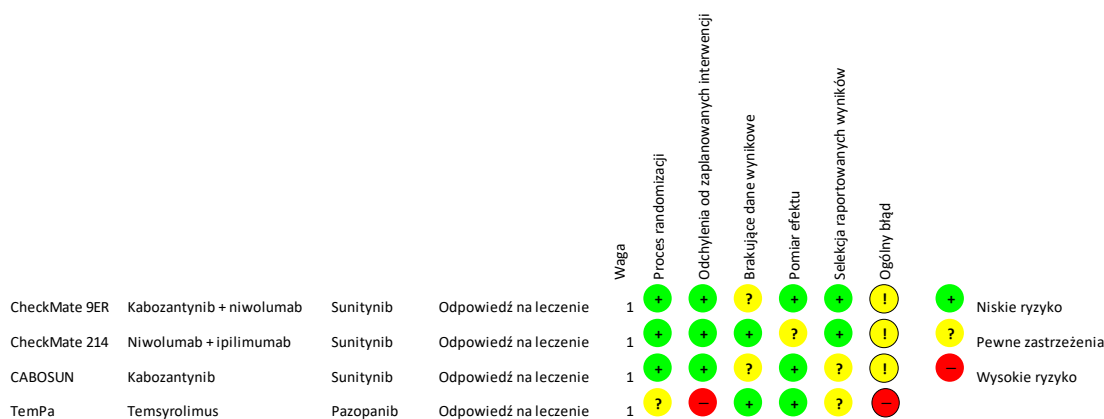
Szczegóły dotyczące oceny ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane zostały przedstawione poniżej.



Rysunek 1. Wynik oceny ryzyka błędu systematycznego wg RoB 2 Cochrane dla PFS w ocenie wnioskodawcy



Rysunek 2. Wynik oceny ryzyka błędu systematycznego wg RoB 2 Cochrane dla OS w ocenie wnioskodawcy



Rysunek 3. Wynik oceny ryzyka błędu systematycznego wg RoB 2 Cochrane dla odpowiedzi na leczenie w ocenie wnioskodawcy

Ocenę jakości opracowań wtórych Wnioskodawca przeprowadził za pomocą skali AMSTAR 2. Wyniki oceny zostały przedstawione w Aneksie 11 AKL Wnioskodawcy.

**Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:**

- „W przypadku oceny poszczególnych punktów końcowych, dla większości badań oraz dla większości analizowanych domen uzyskano niskie lub pewne ryzyko popełnienia błędu systematycznego. Tylko jedno badanie włączone do analizy oceniano jako niosące wysokie ryzyko popełnienia błędu systematycznego

— TemPa. Obniżenie jakości badań wynikało m in. z: braku dokładnego opisu wykorzystanego sposobu randomizacji oraz opisu wybranej metody analizy (badanie TemPa), braku danych wynikowych dla niewielkiego odsetka pacjentów (badanie CheckMate 9ER i CABOSUN), nieprawidłowo opisanego pomiaru efektu (badanie CheckMate 214), braku protokołu i/lub statystycznego planu analizy (badanie TemPa i CABOSUN).”

- „W przypadku badania CheckMate 9ER, najnowsze wyniki przedstawione były jedynie w formie abstraktu. W przypadku odpowiedzi na leczenie, w abstrakcie do badania CheckMate 9ER raportowano jedynie dane dla odsetka odpowiedzi obiektywnych oraz odsetka odpowiedzi całkowitych. W analizie podstawowej wykorzystano dane ze starszej publikacji (Motzer 2022 w przypadku badania CheckMate 9ER), tak żeby zachować spójność jednego źródła w zakresie wszystkich uwzględnionych kategorii odpowiedzi. W ramach analizy wrażliwości testowano wyniki z najnowszego dostępnego abstraktu.”
- „Nie dla wszystkich wyników dostępne były dane w rozbiciu na subpopulacje ze względu na kategorię ryzyka. W przypadku braku takich danych, odstępowano od analizowania danego punktu końcowego w populacji ogólnej ze względu na bardzo niską wiarygodność takiego porównania w zakresie wnioskowanej populacji. Ze względu na brak danych dotyczących poszczególnych kategorii odpowiedzi w badaniu COMPARZ w zależności od grupy ryzyka, niemożliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego z lekiem pazopanib w zakresie punktów końcowych dotyczących odpowiedzi.”
- „W badaniu TemPa (temsylolimus vs pazopanib) uwzględniono zarówno pacjentów z grupy pośredniego jak i niekorzystnego ryzyka. W zakresie większości punktów końcowych (PFS i OS), wyniki raportowano łącznie dla całej populacji uwzględnionej w badaniu. Ze względu na brak odpowiednich danych, w analizie uwzględniono wyniki raportowane dla całej populacji włączonej do badania TemPa. W celu zachowania spójności porównywanych populacji, po stronie danych dotyczących kabozantynibu + niwolumabu również uwzględniono wyniki raportowane w subpopulacji pacjentów z pośrednim/niekorzystnym ryzykiem. Wyjątek stanowią dane z zakresu odpowiedzi częściowej, które w przypadku badania TemPa raportowano z podziałem na grupę rokowniczą (tj. w zakresie tego punktu końcowego dysponowano danymi dla pacjentów z niekorzystnym rokowaniem, w związku z czym również dla kabozantynibu + niwolumabu w przypadku odpowiedzi częściowej wykorzystano dane dla pacjentów z niekorzystnym rokowaniem). Zgodnie z zapisami aktualnego programu lekowego, temsylolimus refundowany jest jedynie w populacji pacjentów z niekorzystnym rokowaniem, jednak ze względu na dostępność danych, analizę w zakresie PFS i OS dla tej substancji przeprowadzono w populacji pacjentów z grupy pośredniego/niekorzystnego ryzyka. Należy podkreślić, że większość pacjentów w badaniu TemPa miało niekorzystne ryzyko (72%). W badaniu CheckMate 9ER około 34% pacjentów miało niekorzystne rokowanie (przy uwzględnieniu grupy pośrednie/niekorzystne rokowanie), co generuje pewne różnice w zakresie porównywanych populacji. Przy czym, należy podkreślić, że uwzględnienie po stronie leku kabozantynib + niwolumab wyników dla pacjentów z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem dla porównania vs sunitynib należy uznać za konserwatywne, ponieważ wyniki dla tej grupy pacjentów są nieco gorsze, niż dla grupy pacjentów z samym niekorzystnym rokowaniem.”
- „W celu porównania leku kabozantynib + niwolumab vs temsylolimus wykorzystano również wyniki badania COMPARZ. Podobnie jak w przypadku danych z badania TemPa oraz CheckMate 9ER, w przypadku badania COMPARZ również w miarę dostępności wykorzystywano dane dla populacji pacjentów z pośredniego/niekorzystnego ryzyka (tak aby zachować spójność w obrębie porównywanych populacji). Wyjątek stanowią dane z badania COMPARZ w zakresie PFS i odpowiedzi częściowej, w przypadku których wykorzystano wyniki dla populacji ogólnej. W suplementcie do badania COMPARZ (suplement do publikacji Motzer 2013), w formie graficznej przedstawiono wyniki w zakresie PFS uzyskiwane w grupie pacjentów z korzystnym i pośrednim rokowaniem, nie zawarto danych dla pacjentów z niekorzystnym rokowaniem, w związku z czym nie dysponowano danymi z zakresu PFS dla grupy pacjentów z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem w badaniu COMPARZ. Również punkty końcowe związane z odpowiedzią na leczenie raportowano w badaniu COMPARZ jedynie dla populacji ogólnej.”
- „W ramach niniejszej analizy uwzględniono wyniki raportowane dla wybranych subpopulacji pacjentów, a nie dla populacji ITT, co oznacza, że ich analiza nie stanowiła głównego celu zidentyfikowanych RCT, a co z kolei wpływa na formę ich raportowania, tj. wyniki dla subpopulacji często były raportowane w suplementach. Dane z zakresu PFS w badaniu COMPARZ przedstawione były w formie graficznej i zostały odczytane za pomocą programu WebPlotDigitizer (co obarczone jest mniejszą dokładnością uzyskanych wyników). Nie powinno mieć to wpływu na wnioskowanie płynące z analizy.”
- „W zakresie odsetka obiektywnych odpowiedzi, w większości badań dane były raportowane w formie odsetka zaokrąglonego do liczb całkowitych, tj. nie podano dokładnej liczby pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie. Liczbę pacjentów z ORR oszacowano samodzielnie. Dane raportowane

w publikacjach w formie odsetka zaokrąglonego do liczba całkowitych, mogą przyczynić się do niewielkich odstępstw w zakresie właściwej liczby pacjentów uzyskujących obiektywną odpowiedź na leczenie.”

- „W przypadku analizy bezpieczeństwa ze względu na niejednorodność metodologii wśród badań zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego (pacjenci z poszczególnych badań uwzględnionych w ramach analizy bezpieczeństwa stosowali badane substancje czynne przez różny czas) nie przeprowadzono metaanalizy, a wyniki dla poszczególnych substancji uwzględnionych w ramach niniejszej analizy, podsumowano w formie tabelarycznej (nie obliczono żadnych statystyk).”
- „W większości badań włączonych do analizy, w celu oceny kategorii rokowniczej, wykorzystano skalę IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium), wyjątek stanowi badanie COMPARZ, w przypadku którego kategorii rokownicze określono według skali MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center). Ze względu na brak innych dowodów (badań z oceną IMDC), w ramach niniejszej analizy dla pazopanibu wykorzystano dane z badania COMPARZ.”

#### 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Porównania z pazopanibem, kabozatynibem, ipilimumabem w skojarzeniu z niwolumabem oraz temsyrolimusem oprarto o porównanie pośrednie metodą Buchera. Porównanie przeprowadzono dla punktów końcowych: OS, PFS oraz odpowiedzi na leczenie.

Porównań z pazopanibem, kabozatynibem oraz ipilimumabem w skojarzeniu z niwolumabem przeprowadzono poprzez sunitynib. Porównanie z temsyrolimusem przeprowadzono poprzez pazopanib.

##### Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „Zidentyfikowano tylko jedno badanie bezpośrednio porównujące lek kabozantynib w skojarzeniu z lekiem niwolumab z predefiniowanymi komparatorami (z lekiem sunitynib). Nie odnaleziono badań porównujących lek kabozantynib w skojarzeniu z lekiem niwolumab z lekami pazopanib, kabozantynib, temsyrolimus oraz niwolumab w skojarzeniu z lekiem ipilimumab. Aby porównać kabozantynib w skojarzeniu z lekiem niwolumab ze zdefiniowanymi technologiami opcjonalnymi przeprowadzono porównania pośrednie metodą Buchera. Wiarygodność wniosków płynących z porównania pośredniego obniża fakt występowania heterogeniczności w zakresie porównywanych populacji. W badaniach uwzględniono pacjentów z różnych grup rokowniczych, np. w badaniu CheckMate 9ER, COMPARZ, CheckMate 214 uwzględniono pacjentów z korzystnym, pośrednim oraz niekorzystnym rokowaniem. Natomiast w badaniu CABOSUN i TemPa uwzględniono pacjentów jedynie z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem. W celu redukcji wpływu heterogeniczności porównywanych populacji, w ramach niniejszej analizy porównania przeprowadzono dla wybranych subpopulacji pacjentów, tj. wyniki ekstrahowano dla określonych grup rokowniczych. Przeprowadzenie analizy w obrębie określonych grup rokowniczych podyktowane jest również warunkami refundacji uwzględnionych technologii opcjonalnych oraz zapisami wnioskowanego programu lekowego, w ramach którego kabozantynib + niwolumab ma być stosowany jedynie w populacji pacjentów z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem.”
- „W przypadku leku temsyrolimus, w toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnego badania porównującego lek temsyrolimus z lekiem sunitynib, które spełniłoby kryteria włączenia do niniejszej analizy. Jedyne badanie włączone dla leku temsyrolimus dotyczy porównania temsyrolimus vs pazopanib. W związku z powyższym kabozantynib + niwolumab porównano z lekiem temsyrolimus przy użyciu leku pazopanib, tj. na użytek porównania wykorzystano również dane z badania COMPARZ, w ramach którego zestawiono wyniki dla porównania leku pazopanib z lekiem sunitynib — w pierwszym kroku porównano lek temsyrolimus z lekiem sunitynib, a następnie kabozantynib + niwolumab z lekiem temsyrolimus. W związku z faktem, że w przypadku porównania z lekiem temsyrolimus, konieczne było wykonanie podwójnego porównania pośredniego, wyniki uzyskane dla porównania vs temsyrolimus cechuje niższa wiarygodność.”
- „Zidentyfikowano jedno badanie dotyczące efektywności praktycznej (w formie abstraktu konferencyjnego), spełniającą kryteria włączenia do niniejszej analizy. Pierwsze publikacje z badania CheckMate 9ER pochodzą z 2021 roku. W tym samym roku skojarzenie umieszczono w wytycznych klinicznych dużych organizacji europejskich i amerykańskich. W obliczu tych faktów brak większej ilości literatury praktycznej jest zjawiskiem uzasadnionym i wynika z tego, iż lek kabozantynib w skojarzeniu z lekiem niwolumab w danym wskazaniu stosowany jest od relatywnie krótkiego czasu.”

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

W ramach analizy skuteczności KABO + NIWO wnioskodawca przedstawił wyniki porównania wnioskowanej interwencji z komparatorami z wykorzystaniem porównania pośredniego oraz porównania bezpośredniego w 3 subpopulacjach:

- pacjentów pośredniego ryzyka:
  - porównanie bezpośrednie KABO + NIWO vs SUN (badanie CheckMate 9ER)
  - porównanie pośrednie KABO + NIWO vs PAZ (badania CheckMate 9ER oraz COMPARZ)
- pacjentów pośredniego/niekorzystnego ryzyka:
  - porównanie pośrednie KABO + NIWO vs NIWO + IPI (badania CheckMate 9ER oraz CheckMate 214)
  - porównanie pośrednie KABO + NIWO vs PAZ (badania CheckMate 9ER oraz CABOSUN)
- pacjentów niekorzystnego ryzyka:
  - porównanie pośrednie odwrócone KABO + NIWO vs TEM (badania CheckMate 9ER, TemPa oraz dane z badania COMPARZ w celu wykonania porównania pośredniego odwróconego)

Uwzględnione punkty końcowe obejmowały przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby oraz odpowiedź na leczenie.

#### **KABO +NIWO vs SUN**

W ramach porównania uzyskano istotną statystycznie przewagę terapii KABO + NIWO w porównaniu z terapią SUN w przeżyciu wolnym od progresji choroby.

W zakresie przeżycia całkowitego nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami.

Odsetek pacjentów z odpowiedzią obiektywną na leczenie oraz z całkowitą i częściową odpowiedzią na leczenie był istotnie statystycznie wyższy w grupie KABO + NIWO w porównaniu do grupy SUN.

#### **KABO +NIWO vs PAZ**

W ramach porównania uzyskano istotną statystycznie przewagę terapii KABO + NIWO w porównaniu z PAZ w ramach PFS.

W zakresie przeżycia całkowitego nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami.

Wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie raportowane w badaniu COMPARZ dotyczyły populacji całkowitej (wszystkie subpopulacje) w związku z tym odstąpiono od porównania tego punktu końcowego.

#### **KABO +NIWO vs NIWO + IPI**

Zarówno dla punktu końcowego PFS jak i OS nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą leczoną KABO + NIWO w porównaniu z grupą pacjentów stosujących IPI.

W grupie KABO + NIWO odsetek pacjentów z odpowiedzią obiektywną na leczenie oraz z częściową odpowiedzią na leczenie był istotnie statystycznie wyższy w porównaniu do grupy leczonej NIWO + IPI.

W porównaniu KABO + NIW vs NIW + IPI w tamach odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie przedstawiono wyniki porównania pośredniego dla OR.

#### **KABO + NIWO vs KABO**

Zarówno dla punktu końcowego PFS jak i OS nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą leczoną KABO + NIWO w porównaniu z grupą pacjentów stosujących KABO.

Odsetek pacjentów uzyskujących stabilizację choroby był istotnie statystycznie wyższy w grupie pacjentów stosujących monoterapię KABO.

#### **KABO + NIWO vs TEM**

W ramach porównania uzyskano istotną statystycznie przewagę terapii KABO + NIWO w porównaniu z TEM w ramach PFS. Dane wykorzystane do uzyskania wyników otrzymano poprzez wykonanie porównania pośredniego odwróconego z wykorzystaniem danych z badania COMPARZ, w związku z tym dane w tym porównaniu odnoszą się do wszystkich grup ryzyka.

Odsetek pacjentów uzyskujących częściową odpowiedź był istotnie statystycznie wyższy w grupie pacjentów przyjmujących KABO + NIWO w porównaniu do grupy leczonej TEM.



Tabela 14. Wyniki porównania bezpośredniego oraz metanaalzy wyników badań porównujących KABO + NIWO z komparatorami [CheckMate 9ER; CheckMate 214; COMPARZ; CABOSUN; Tempa]

Subpopulacja pacjentów pośredniego ryzyka				
Punkt końcowy (model)	KABO + NIWO vs SUN*			
	Efekt	KABO + NIWO	SUN	HR (95% CI)
PFS	Mediana (95% CI) miesiące	16,6 (11,9; 20,0)	8,7 (7,0; 10,4)	0,63 (0,49; 0,80)
OS	Mediana (95% CI) miesiące	49,5 (37,6; NE)	36,2 (25,7; 46,0)	0,75 (0,56; 1,00)
Odpowiedź na leczenie n/N (%)*				
ORR	OR (95% CI)	108/188 (57,4%)	55/188 (29,3%)	3,26 (2,13; 5,00)
CR	OR (95% CI)	27/188 (14,4%)	8/188 (4,3%)	3,77 (1,67; 8,54)
PR	OR (95% CI)	81/188 (43,1%)	46/188 (24,5%)	2,34 (1,50; 3,63)
SD	OR (95% CI)	55/188 (29,3%)	78/188 (41,5%)	0,58 (0,38; 0,89)
PD	OR (95% CI)	14/188 (7,4%)	28/188 (14,9%)	0,46 (0,23; 0,90)
Punkt końcowy (model)	KABO +NIWO vs PAZ			
	Efekt	CheckMate 9ER	COMPARZ	Metaanaliza
PFS	HR (95% CI)	0,63 (0,49; 0,80)	0,98 (0,80; 1,20)	0,64 (0,47; 0,88)
OS	HR (95% CI)	0,75 (0,56; 1,00)	0,90 (0,74; 1,09)	0,83 (0,59; 1,18)
Subpopulacja pacjentów pośredniego/niekorzystnego ryzyka				
Punkt końcowy (model)	KABO + NIWO vs NIWO + IPI			
	Efekt	CheckMate 9ER	CheckMate 214	Metaanaliza
PFS	HR (95% CI)	0,56 (0,46; 0,69)	0,73 (0,61; 0,87)	0,77 (0,59; 1,00)
OS	HR (95% CI)	0,65 (0,51; 0,83)	0,68 (0,58; 0,81)	0,96 (0,71; 1,28)
ORR	OR (95% CI)	3,53 (2,42; 5,16)	1,97 (1,47; 2,62)	1,79 (1,11; 2,88)
CR	OR (95% CI)	3,76 (1,75; 8,09)	5,84 (2,83; 12,07)	0,64 (0,22; 1,85)
PR	OR (95% CI)	2,68 (1,80; 3,98)	1,36 (1,01; 1,84)	1,97 (1,20; 3,24)
SD	OR (95% CI)	0,71 (0,49; 1,02)	0,56 (0,42; 0,74)	1,27 (0,80; 2,01)
PD	OR (95% CI)	0,39 (0,22; 0,69)	1,18 (0,83; 1,68)	0,33 (0,17; 0,65)
Punkt końcowy (model)	KABO + NIWO vs KABO			
	Efekt	CheckMate 9ER	CABOSUN	Metaanaliza
PFS	HR (95% CI)	0,56 (0,46; 0,69)	0,48 (0,31; 0,74)	1,17 (0,72; 1,89)
OS	HR (95% CI)	0,65 (0,51; 0,83)	0,80 (0,53; 1,21)	0,81 (0,50; 1,31)
ORR	OR (95% CI)	3,53 (2,42; 5,16)	2,22 (0,89; 5,55)	1,59 (0,59; 4,28)
CR	OR (95% CI)	3,76 (1,75; 8,09)	0,32 (0,01; 8,10)	11,75 (0,38; 364,58)
PR	OR (95% CI)	2,68 (1,80; 3,98)	2,58 (1,00; 6,67)	1,04 (0,37; 2,91)
SD	OR (95% CI)	0,71 (0,49; 1,02)	1,91 (1,01; 3,61)	0,37 (0,18; 0,78)

PD	OR (95% CI)	0,39 (0,22; 0,69)	0,52 (0,24; 1,10)	0,75 (0,29; 1,94)
<b>Subpopulacja pacjentów niekorzystnego ryzyka</b>				
Punkt końcowy (model)	KABO + NIWO vs TEM			
	Efekt	CheckMate 9ER	TemPa	Metaanaliza
PFS	HR (95% CI)	0,56 (0,46; 0,69)	1,43 (0,86; 2,38)	0,39 (0,23; 0,68)
OS	HR (95% CI)	0,65 (0,51; 0,83)	1,03 (0,60; 1,76)	0,63 (0,35; 1,14)
PR	OR (95% CI)	5,04 (1,87; 13,62)	0,19 (0,02; 1,57)*	26,53 (2,41; 291,48)
PR	RD (95% CI)	0,24 (0,10; 0,38)	-0,14 (-0,33; 0,05)*	0,38 (0,14; 0,62)

\*- wyniki porównania bezpośredniego z badania CheckMate 9ER

PFS- przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression free survival); OS- przeżycie całkowite (ang. overall survival); HR- współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio); OR- iloraz szans (ang. odds ratio); ORR - odpowiedź obiektywna (ang. objective response rate); CR- odpowiedź całkowita (ang. complete response); PD - choroba postępująca (ang. progressive disease); PR - odpowiedź częściowa (ang. partial response); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); SD —choroba stabilna (ang. stable disease);

Dla punktów końcowych dotyczących odpowiedzi na leczenie w porównaniach wnioskowanej technologii z NIWO+IPI, NIWO + KABO oraz TEM Wnioskodawca przedstawił również wyniki porównań dla RD. Szczegóły znajdują się w rozdziale 4.1.1 AKL wnioskodawcy.

### Jakość życia

Jakość życia pacjentów stosujących KABO + NIWO została oceniona w badaniu CheckMate 9ER.

Punkty końcowe dotyczące jakości życia oceniane były za pomocą skal FKSI-19 (Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index-19) i EQ-5D-3L. Dane dotyczące jakości życia oceniane były w populacji ogólnej.

Pacjenci stosujący KABO + NIWO wykazywali mniejsze ryzyko klinicznie istotnego pogorszenia całkowitego wyniku FKSI-19 w porównaniu z pacjentami stosującymi SUN zarówno w zakresie pierwszego pogorszenia stanu oraz potwierdzonego pogorszenia stanu zarówno według całkowitego wyniku FKSI-19 jak i według wyniku FKSI-19 w zakresie objawów związanych z chorobą.

**Tabela 15. Wyniki jakości życia pacjentów raportowane w badaniu CheckMate 9ER [Cella 2021, Cella 2022]**

Różnica pod względem średniej zmiany, wartość (95% CI); P	TFD HR (95% CI)	TCD HR (95% CI)	TTD HR (95% CI)
<b>FKSI-19</b>			
<b>Łączny wynik</b>	2,37 (1,19; 3,54); <0,05	0,71 (0,57; 0,87)a	0,66 (0,52; 0,84)a
<b>DRS</b>	1,17 (0,68; 1,66); <0,05	0,70 (0,56; 0,87)a	0,65 (0,50; 0,86)a
<b>DRS-P</b>	1,54 (0,83; 2,25); <0,05	0,73 (0,59; 0,91)a	0,56 (0,43; 0,73)a
<b>DRS-E</b>	0,15; 0,0494	b.d.	0,65 (0,47; 0,90)
<b>FWB</b>	0,29 (-0,11; 0,68); ≥0,05b	0,69 (0,54; 0,87)a	0,67 (0,50; 0,88)a
<b>TSE</b>	0,31; 0,0125	b.d.	0,90 (0,68–1,19)
<b>EQ-5D-3L VAS</b>			
<b>EQ-5D-3L VAS</b>	3,68 (1,83; 5,54); <0,05	0,74 (0,59; 0,92)a	0,74 (0,58; 0,95)a

TCD – czas do potwierdzonego pogorszenia choroby (ang. time to confirmed deterioration); HR – ryzyko względne (ang. hazard ratio); 95% CI – 95% przedział ufności (ang. 95% confidence interval); FKSI-19 – kwestionariusz oceny jakości życia (ang. Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index-19); VAS – wizualna skala analogowa (ang. visual analogue scale); DRS – objawy związane z chorobą (ang. disease-related symptoms); DRS-P – fizyczne objawy związane z chorobą (ang. disease-related symptoms - physical); DRS-E – emocjonalne objawy związane z chorobą (ang. disease-related symptoms - emotional); TSE – efekty uboczne leczenia (ang. treatment side effects); FWB – dobrostan czynnościowy (ang. function/well-being);



#### 4.2.1.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W ramach analizy bezpieczeństwa przedstawiono dane z badań wykorzystanych w ramach analizy skuteczności.

Zdarzenia niepożądane ogółem raportowano u:

- 100% pacjentów leczonych KABO + NIWO (w tym 83% stanowiły zdarzenia st.  $\geq 3$ .);
- 99% pacjentów leczonych SUN (w tym 75% stanowiły zdarzenia st.  $\geq 3$ .);
- 100% pacjentów leczonych PAZ (w tym 59% stanowiły zdarzenia st. 3 oraz 15% stopnia 4);
- 99% pacjentów leczonych NIWO + IPI (w tym 68% stanowiły zdarzenia st. 3-4);
- 92% pacjentów leczonych KABO (w tym 58% stanowiły zdarzenia st. 3 oraz 10% stopnia 4).

Do najczęściej raportowanych w badaniach zdarzeń niepożądanych należały: biegunka, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, nadciśnienie, niedoczynność tarczycy, zmęczenie, podwyższony poziom ALT, spadek apetytu, nudności, podwyższony poziom AST.

Badania różniły się pod względem raportowania oraz mediany czasu leczenia dlatego Wnioskodawca odstąpił od przedstawiania statystyk.

W poniższej tabeli przedstawiono zdarzenia niepożądane występujące ogółem oraz najczęściej raportowane w analizowanych badaniach. Pozostałe zdarzenia raportowane w badaniach przedstawiono w rozdz. 4.3 AKL Wnioskodawcy.

Tabela 16. Wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie danych z badań CheckMate 9ER, COMPARZ, CheckMate 214, CABOSUN, TemPa

Rodzaj zdarzenia	KABO + NIWO N=320		SUN N=320		PAZ N=554			NIWO + IPI N = 547		KAB N = 78			TEM N=35		
	Wszystkie st. [n(%)]	St. ≥3. [n(%)]	Wszystkie st. [n(%)]	St. ≥3. [n(%)]	Wszystkie st. [n(%)]	St. 3. [n(%)]	St. 4. [n(%)]	Wszystkie st. [n(%)]	St. 3-4 [n (%)]	Wszystkie st. [n(%)]	St. 3. [n (%)]	St. 4. [n (%)]	Wszystkie st. [n]	St. 3. [n]	St. 4. [n]
<b>Zdarzenia ogółem</b>	319 (100)	264 (83)	317 (99)	241 (75)	552 (100)	327 (59)	85 (15)	544 (99)	373 (68)	72 (92)	45 (58)	8 (10)	b.d.	b.d.	b.d.
<b>Biegunka</b>	209 (65)	28 (9)	160 (50)	15 (5)	348 (63)	49 (9)	0	155 (28)	21 (4)	57 (73)	8 (10)	0	17	0	0
<b>Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa</b>	129 (40)	25 (8)	134 (42)	26 (8)	163 (29)	32 (6)	0	6 (1)	1 (<1)	33 (42)	6 (8)	0	0	0	0
<b>Nadciśnienie</b>	123 (38)	48 (15)	120 (38)	42 (13)	257 (46)	81 (15)	1 (<1)	12 (2)	4 (<1)	52 (6)	22 (28)	0	11	6	0
<b>Niedoczynność tarczycy</b>	118 (37)	1 (<1)	101 (32)	1 (<1)	67 (12)	0	0	91 (17)	2 (<1)	18 (23)	0	0	0	0	0
<b>Zmęczenie</b>	108 (34)	11 (3)	114 (36)	18 (6)	302 (55)	58 (10)	1 (<1)	209 (38)	24 (4)	50 (64)	5 (6)	0	46	17	0
<b>Podwyższony poziom ALT</b>	102 (32)	20 (6)	29 (9)	8 (3)	326/547 (60)	84/547 (15)	12/547 (2)	b.d.	b.d.	43 (55)	3 (4)	1 (1)	26	0	0
<b>Spadek apetytu</b>	100 (31)	6 (2)	66 (21)	4 (1)	207 (37)	8 (1)	0	77 (14)	7 (1)	43 (55)	4 (5)	0	b.d.	b.d.	b.d.
<b>Nudności</b>	95 (30)	2 (<1)	104 (33)	1 (<1)	247 (45)	12 (2)	0	110 (20)	8 (1)	25 (32)	2 (3)	0	20	0	0
<b>Podwyższony poziom AST</b>	93 (29)	13 (4)	42 (13)	4 (1)	333/547 (61)	62/547 (11)	7/547 (1)	b.d.	b.d.	47 (60)	1 (1)	1 (1)	6	0	0

## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie zidentyfikowano dodatkowych informacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kabozantynibu w skojarzeniu z niwolumabem we wnioskowanym wskazaniu.

W ramach wyszukiwania Wnioskodawca odnalazł publikację Geynisman 2022 w której oceniano trendy czasowe w częstości występowania zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia. Raportowane w publikacji dane zostały opracowane na podstawie danych z poziomu pacjenta z badania CheckMate 9ER. Wnioski z odnalezionej publikacji wskazują, że terapia lekiem kabozantynib skojarzonym z lekiem niwolumab charakteryzuje się zbliżonym profilem bezpieczeństwa do terapii lekiem sunitynib.

Ponadto Wnioskodawca przedstawił dane dla leków Cabometyx i Opdivo pochodzące z europejskiej bazy zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków oraz z międzynarodowej bazy danych zgłoszeń o działaniach niepożądanych leków (WHO Uppsala Monitoring Centre).

Ponadto Wnioskodawca zidentyfikował badanie efektywności praktycznej Hisler 2023 (w formie abstraktu konferencyjnego) w którym raportowano zdarzenia niepożądane oraz odsetek obiektywnych odpowiedzi i przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) wśród zakwalifikowanych 67 pacjentów. W badaniu wykazano, że kabozantynib w skojarzeniu z niwolumabem jest bezpieczny w stosowaniu w pierwszej linii leczenia w zaawansowanym lub przerzutowym raku nerkowokomórkowym. Pomimo braku w zgłaszaniu nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa, często stosowano zmniejszoną dawkę. Głównym ograniczeniem badania był retrospektywny charakter i krótki czas obserwacji.

Dane te nie stanowią dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa poza informacjami zawartymi w ramach ChPL Cabometyx.

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

W analizie klinicznej wnioskodawcy wskazano, iż przeprowadzono wyszukanie 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 WHO UMC.

Analitycy Agencji 25.06.2024 r. przeprowadzili weryfikująco-aktualizujące wyszukiwanie na stronach URPL, EMA i FDA. Nie odnaleziono nowych komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania KABO.

**Profil bezpieczeństwa na podstawie ChPL Cabometyx** (ostatnia aktualizacja: 10.10.2023 r.):

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego Cabometyx, do bardzo często występujących działań niepożądanych ( $\geq 1/10$ ) występujących po leczeniu kabozantynibem w skojarzeniu z niwolumabem należą:

- zakażenia i zarażenia pasożytnicze: zakażenia górnych dróg oddechowych;
- zaburzenia endokrynologiczne: niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy;
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania: zmniejszony apetyt;
- zaburzenia układu nerwowego: zaburzenia smaku, zawroty głowy, ból głowy;
- zaburzenia naczyń: nadciśnienie;
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: dysfonia, duszność, kaszel;
- zaburzenia żołądka i jelit: biegunka, wymioty, nudności, zaparcie, zapalenie jamy ustnej, ból brzucha, niestrawność;
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej, wysypka, świąd;
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: ból mięśniowo-szkieletowy, ból stawów, skurcz mięśni;

- zaburzenia nerek i dróg moczowych: białkomocz;
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: uczucie zmęczenia, gorączka, obrzęk.
- badania diagnostyczne: zwiększenie aktywności AIAT, zwiększenie aktywności AspAT, hipofosfatemia, hipokalcemia, hipomagnezemia, hiponatremia, hiperglikemia, limfocytopenia, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy, małopłytkowość, zwiększenie stężenia kreatyniny, niedokrwistość, leukopenia, hiperkaliemia, neutropenia, hiperkalcemia, hipoglikemia, hipokaliemia, zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, hipermagnezemia, hipernatremia, zmniejszenie masy ciała.

Ponadto w ChPL Cabometyx wymienione są specjalne ostrzeżenia środki ostrożności związane ze stosowaniem leku w skojarzeniu z niwolumabem w leczeniu pierwszej linii: Gdy kabozantynib był stosowany w skojarzeniu z niwolumabem w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia kabozantynibem z powodu działań niepożądanych było konieczne u 54,1% i 73,4% pacjentów uczestniczących w badaniu klinicznym (CA2099ER). U 9,4% pacjentów konieczne było dwukrotne zmniejszenie dawki. Mediana czasu do pierwszego zmniejszenia dawki wyniosła 106 dni, a do pierwszego przerwania podawania leku – 68 dni.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

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

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Technika analityczna

Kosztów-użyteczności (CUA)

##### Horyzont

50-letni (dożywotni)

##### Perspektywa

Płatnika publicznego.

##### Porównania

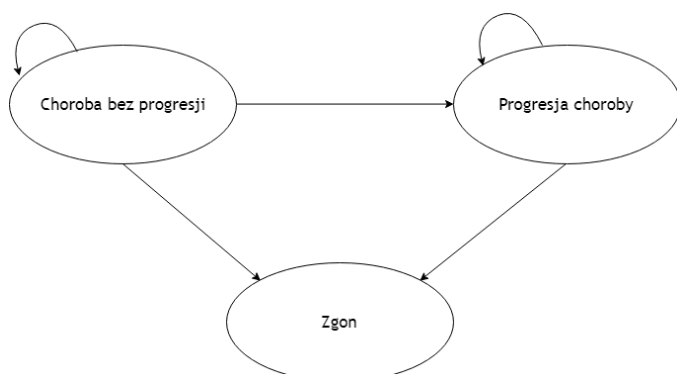
Kabozantynib z skojarzeniu z niwolumabem porównano z:

- sunitynibem (w populacji pacjentów z pośrednim rokowaniem),
- pazopanibem (w populacji pacjentów z pośrednim rokowaniem),
- kabozantynibem (w populacji pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem),
- niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (w populacji pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem)
- temsyrolimuem (w populacji pacjentów z niekorzystnym rokowaniem).

##### Struktura modelu

Wykorzystano model globalny dostosowany do warunków Polskich, zaimplementowany w programie Microsoft Excel.

Model wykonano metodą PSM (ang. Partitioned survival model). Na model składały się trzy stany: choroba bez progresji, progresja choroby oraz zgon.



Rysunek 4. Struktura modelu ekonomicznego wnioskodawcy

#### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Skuteczność kliniczna

Rozkład pacjentów w poszczególnych stanach modelu określono na podstawie funkcji przeżycia (dla punktów końcowych OS oraz PFS) z badania CheckMate 9ER. W porównaniu z sunitynibem wykorzystano bezpośrednie

wyniki z badania. W porównaniach z pozostałymi komparatorami zastosowano model parametryczny funkcji przeżycia dla kabozantynibu w skojarzeniu z niwolumabem przekształcony z wykorzystaniem współczynników hazardu dla odpowiednich komparatorów uzyskanych w przeprowadzonym przez wnioskodawcę porównaniu pośrednim metodą Buchera.

### Uwzględnione koszty

W modelu uwzględniono koszty:

- leków w I linii leczenia oraz w II linii leczenia;
- podania leków;
- monitorowania stanu pacjenta;
- opieki paliatywnej;
- leczenia zdarzeń niepożądanych.

Szczegóły przedstawiono w rozdziale 2.6. Analizy Ekonomicznej Wnioskodawcy.

### Użyteczności stanów zdrowia

W analizie podstawowej modelu uwzględniono wartości użyteczności oszacowane na podstawie wyników badania CheckMate 9ER. W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne zestawy wartości użyteczności, zidentyfikowane w trakcie przeglądu systematycznego oraz testowane w analizie z 2019 roku, w której oceniano kabozantynib stosowany w monoterapii w I linii leczenia raka nerki [AWA Cabometyx 2019].

Szczegóły przedstawiono w rozdziale 2.5. Analizy Ekonomicznej Wnioskodawcy.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 17. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy. Populacja z rokowaniem pośrednim

Rokowanie pośrednie				
	KABO + NIWO	SUN	KABO +NIWO	PAZ
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
RSS				
Koszt leczenia [zł]				
Koszt interwencji [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
ICUR [zł/QALY]				
Bez RSS				
Koszt leczenia [zł]				
Koszt interwencji [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
ICUR [zł/QALY]				

Tabela 18. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy. Populacja z rokowaniem pośrednim lub niekorzystnym

Rokowanie pośrednie lub niekorzystne			
	KABO + NIWO	KABO	NIWO + IPI
Efekt [QALY]			
Efekt inkrementalny [QALY]			
RSS			
Koszt leczenia [zł]			
Koszt interwencji [zł]			
Koszt inkrementalny [zł]			
ICUR [zł/QALY]			
Bez RSS			
Koszt leczenia [zł]			
Koszt interwencji [zł]			
Koszt inkrementalny [zł]			
ICUR [zł/QALY]			

Tabela 19. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy. Populacja z rokowaniem niekorzystnym

Rokowanie niekorzystne		
	KABO + NIWO	TEM
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
RSS		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt interwencji [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
ICUR [zł/QALY]		
Bez RSS		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt interwencji [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
ICUR [zł/QALY]		

## 5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z przedstawieniem badania w którym wykazano wyższość interwencji nad refundowanym komparatorem (sunitynib) w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartości progowe ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, są równe wysokości progowej<sup>5</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Wyniki analizy progowej wnioskodawcy

Komparator		Rokowanie pośrednie		Rokowanie pośrednie lub niekorzystne		Rokowanie niekorzystne
		Sunitynib	Pazopanib	Kabozantynib	Niwolumab + ipilimumab	Temsirolimus
Progowa CZN	Kabozantynib					
	Kabozantynib + niwolumab					

## 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

### Probabilistyczna analiza wrażliwości

Tabela 21. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości. Wartości uzyskane z wykorzystaniem nie zmodyfikowanego modelu wnioskodawcy

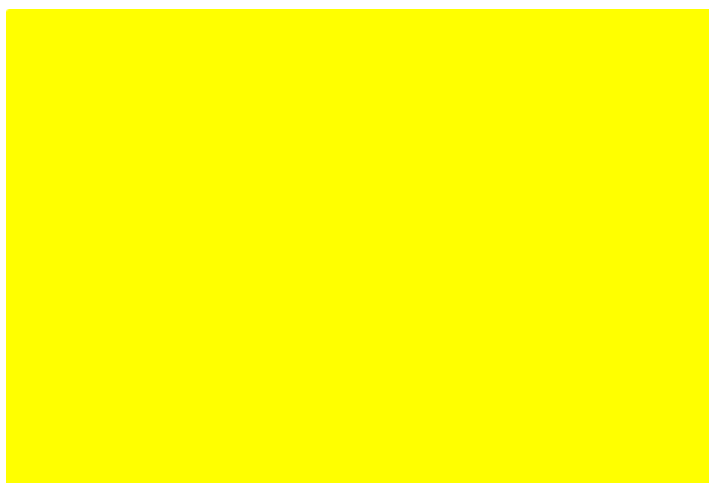
Interwencja	RSS dla Camobetyx	Wynik probabilistyczny			
		Koszt leczenia Średnia (SD)[zł]	Efekt średnia (SD)[QALY]	ICUR (SD) [zł/QALY]	Prawd. opłacalności kosztowej
<b>Rokowanie pośrednie</b>					
Kabozantynib + niwolumab	RSS				
	Bez RSS				
Sunitynib	RSS				
	Bez RSS				
Pazopanib	RSS				
	Bez RSS				
<b>Rokowanie pośrednie lub niekorzystne</b>					
Kabozantynib + niwolumab	RSS				
	Bez RSS				
niwolumab + ipilimumab	RSS				
	Bez RSS				
Kabozantynib	RSS				
	Bez RSS				
<b>Rokowanie niekorzystne</b>					
Kabozantynib + niwolumab	RSS				
	Bez RSS				
Temsirolimus	RSS				
	Bez RSS				

<sup>5</sup> 190 380 zł/QALY





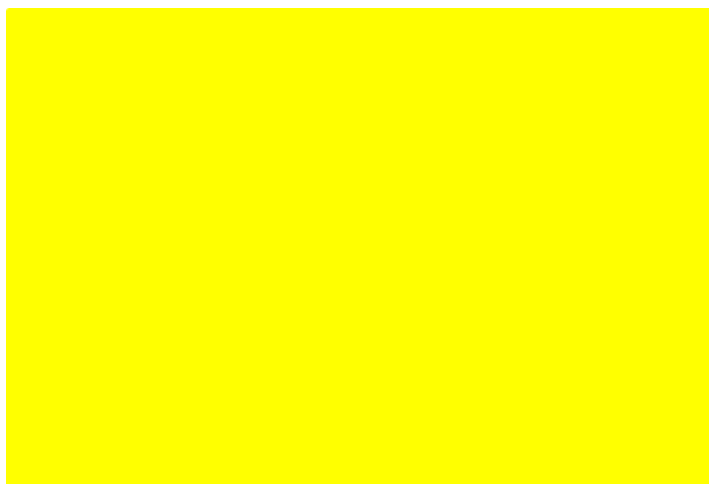
**Rysunek 5. Wykres rozrzutu dla porównania skojarzenia leków kabozantynib + niwolumab vs sunitynib, cena z RSS, pośrednie rokowanie. Probabilistyczna analiza wrażliwości wnioskodawcy**



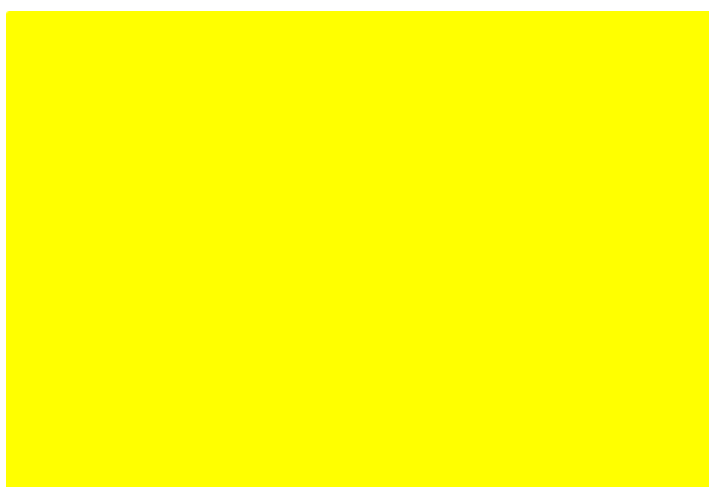
**Rysunek 6. Wykres rozrzutu dla porównania skojarzenia leków kabozantynib + niwolumab vs pazopanib, cena z RSS, pośrednie rokowanie. Probabilistyczna analiza wrażliwości wnioskodawcy**



**Rysunek 7. Wykres rozrzutu dla porównania skojarzenia leków kabozantynib + niwolumab vs kabozantynib, cena z RSS, pośrednie lub niekorzystne rokowanie. Probabilistyczna analiza wrażliwości wnioskodawcy**



Rysunek 8. Wykres rozrzutu dla porównania skojarzenia leków kabozantynib + niwolumab vs niwolumab + ipilimumab, cena z RSS, pośrednie lub niekorzystne rokowanie. Probabilistyczna analiza wrażliwości wnioskodawcy



Rysunek 9. Wykres rozrzutu dla porównania skojarzenia leków kabozantynib + niwolumab vs temsyrolimus, cena z RSS, niekorzystne rokowanie. Probabilistyczna analiza wrażliwości wnioskodawcy

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 22. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	Tak	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	NIE	Poruszono w rozdziale 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	-

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W modelu przyjęto horyzont 50-letni (tożsamy z dożywotnym). W ostatnim cyklu modelu w każdym z ramion 100% populacji znajduje się w stanie „zgon”.

W modelu przyjęto zerowy koszt podania terapii (z wyłączeniem ramion ipilimumab+niwolumabu oraz temsryolimus) jednak w opinii analityków Agencji wydanie leku w opakowaniu może wiązać się z rozliczeniem wizyty ambulatoryjnej, w szczególności gdy nie zbiegnie się w czasie z wizytą monitorującą.

Jako ograniczenia założeń i struktury modelu wnioskodawca wskazał:

- Odstąpienie od analizy w perspektywie wspólnej płatnika publicznego oraz pacjenta.
- Pominięcie zdarzeń niepożądanych które wystąpiły poniżej 5% pacjentów (z wyłączeniem zdarzeń 3 i 4 stopnia).

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

W modelu uwzględniono intensywność dawkowania, jednak ze względu na brak danych w ramieniu ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem przyjęto wartość 100% (w porównaniu do 92% w ramieniu kabozantynibu w skojarzeniu z niwolumabem). Założenie może prowadzić do zawyżenia kosztów w stosunku do ramienia interwencji.

Jako ograniczenia danych wejściowych wnioskodawca wskazał (rozdział 4 analizy ekonomicznej):

- Oparcie skuteczności porównywanych technologii o wyniki porównania pośredniego z wykorzystaniem badań heterogenicznych metodologicznie.
- Horyzont analizy przekraczający horyzont czasowy badań klinicznych.
- Przyjęcie kosztu monitorowania z programu lekowego B.10 technologiom alternatywnym refundowanym w katalogu chemioterapii (sunitynib, ewerolimus) oraz BSC.
- Oparcie czasu stosowania skojarzenia kabozantynibu z ewerolimusem w II linii leczenia o wyniki badania METEOR w którym dopuszczone było stosowanie leku po stwierdzeniu progresji choroby.
- Przyjęcie wielkości błędu standardowego równej 10% wartości podstawowej dla parametrów dla których nie były dostępne parametry zmienności.
- Wykorzystanie nieopublikowanych danych (dane z zakresu częstości występowania zdarzeń niepożądanych w badaniu CheckMate 9ER; intensywność dawkowania leków kabozantynib + niwolumab, leku sunitynib; średni czas leczenia lekiem kabozantynib i ewerolimus w II linii).

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca deklaruje przeprowadzenie walidacji zewnętrznej opartej o podstawienie zerowych wartości parametrów kosztowych oraz zrównanie parametrów skuteczności klinicznej.

Analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów strukturalnych modelu.

Nie odnaleziono badań obserwacyjnych na podstawie wyników których możliwe było przeprowadzenie walidacji zewnętrznej modelu ekonomicznego.

W ramach przeglądu na użytek analizy konwergencji zidentyfikowano 5 analiz ekonomicznych w których oceniono terapię skojarzoną kabozantynibu z niwolumabem w leczeniu I linii raka nerki. W analizach przeprowadzono porównanie kabozantynib + niwolumabu z sunitynibem. W jednej z analiz dodatkowo przeprowadzono porównanie z terapią skojarzoną niwolumabem z ipilimumabem. Powyższe analizy ekonomiczne oparto o dane z wcześniejszą datą odcięcia niż wykorzystane przez wnioskodawcę. Zgodnie z wynikami każdej z analiz terapia skojarzona kabozantynibem z niwolumabem jest droższa i skuteczniejsza o terapii sunitynibem. W przeprowadzonym porównaniu z niwolumabem + ipilimumabem stwierdzono że terapia kabozantynibem + niwolumabem jest droższa i skuteczniejsza. Wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych są zbieżne z wynikami modelu wnioskodawcy.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzono reanalizę z wykorzystaniem modelu dostarczonego przez wnioskodawcę, do którego wprowadzono ceny rzeczywiste.

[Redacted content]

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

---

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Perspektywa

Płatnika publicznego

##### Horyzont

2-letni (2025-2026)

##### Struktura modelu

Model oparto na założeniach i wynikach modelu ekonomicznego. Wykorzystano MS Excel. Modelowanie przeprowadzono w 7-dniowych cyklach.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Populacja

Oszacowania liczebności populacji docelowej oparto o dane pochodzące z Krajowego Rejestru Nowotworów, dane literaturowe oraz opinie ekspertów uzyskane przez wnioskodawcę. Przyjęte parametry wraz z oszacowaniami przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegóły dotyczące metodyki oszacowań populacji przedstawiono w rozdziale 2.1. analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.

Tabela 25. Oszacowania wielkości populacji docelowej wnioskodawcy.

Liczebność populacji kwalifikowanej do leczenia systemowego (1. linia)	1. rok	2. rok	Źródło
Liczba nowych przypadków raka nerkowokomórkowego (min-max)	5 158 (4 626 – 5 952)	5 204 (4 542 – 6 223)	Prognoza na lata 2025-2026 na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów
Typ jasnokomórkowy: - 80% wśród wszystkich RCC (min-max)	4 127 (3 701 - 4 761)	4 163 (3 633 – 4 979)	Wytuczne PTOK 2022
Stadium zaawansowane: - 60% (min-max)			AWA kabozantynib 2017: Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Cabometyx, kabozantynib w ramach programu lekowego: „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”. Analiza weryfikacyjna AOTMiT. Warszawa, 2017. <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4948-049-2017-zlc">http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4948-049-2017-zlc</a>
I. linia leczenia: - 68% (min-max)			
Pośrednie lub niekorzystne rokowanie (min-max)			Dane z badań klinicznych zidentyfikowanych w ramach AEK

W analizie przyjęto założenie, że lek kabozantynib podawany w skojarzeniu z lekiem niwolumab przejmować będzie rynek leku niwolumab podawanego w skojarzeniu z lekiem ipilimumab oraz leku kabozantynib. Rynek leków sunitynib, pazopanib oraz temsirolimus przyjęto jako stały w scenariuszu obecnym oraz nowym

Udział w rynku leków niwolumab skojarzonego z lekiem ipilimumab oraz leku kabozantynib w scenariuszu obecnym oparto na danych ze sprawozdania NFZ za IV kwartał 2023 r.

Tabela 26. Udziały ocenianych technologii

Scenariusz		Kabozantynib + niwolumab	Sunitinib	Pazopanib	Kabozantynib	Niwolumab + ipilimumab	Temsirolimus
Istniejący	I rok						
	II rok						
Nowy	I rok						
	II rok						

### Koszty

W modelu uwzględniono koszty:

- leczenia (1. i 2. linia);
- monitorowania leczenia (przed progresją i po progresji);
- opieki terminalnej;
- leczenia zdarzeń niepożądanych;

Wszystkie koszty przyjęto na podstawie oszacowań wykonanych na użytek analizy ekonomicznej. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 2.6. Analizy Ekonomicznej wnioskodawcy.

### 6.1.3. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Cochrane Library, Embase oraz MEDLINE przez Pubmed Jako datę wyszukiwania podano 25.10.2023 r.

Selekcji badań na wszystkich etapach dokonywało dwóch niezależnie pracujących analityków. Między analitykami, dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji, nie było niezgodności. W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Cochrane Library, Embase oraz MEDLINE przez Pubmed z zastosowaniem haseł dotyczących populacji oraz interwencji Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 27.05.2023 r.

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

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 27. 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 28. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszty wnioskowanego leku (tys. zł)				
Koszty pozostałe (tys. zł)				
Koszty sumaryczne (tys. zł)				



Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty wnioskowanego leku (tys. zł)	■	■	■	■
Koszty pozostałe (tys. zł)	■	■	■	■
Koszty sumaryczne (tys. zł)	■	■	■	■
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty wnioskowanego leku (tys. zł)	■	■	■	■
Koszty pozostałe (tys. zł)	■	■	■	■
Koszty sumaryczne (tys. zł)	■	■	■	■

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Jako ograniczenia analizy wnioskodawca wskazał (rozdział 4 analizy wpływu na budżet wnioskodawcy):

- niepewność związaną z oszacowaniami liczebności populacji docelowej w związku z wykorzystaniem mnogich źródeł danych w tym opinii ekspertów.
- niepewność wynikającą z przyjętych udziałów ocenianej interwencji w rynku w scenariuszu nowym.
- niepewność wynikającą z braku danych na temat rzeczywistych kosztów stosowania terapii opcjonalnych.

Wnioskodawca testował wpływ alternatywnych oszacowań wielkości populacji docelowej w ramach wariantu minimalnego oraz maksymalnego analizy. Alternatywne udziały w rynku oraz alternatywne źródła kosztów technologii alternatywnych nie były testowane przez wnioskodawcę.

Wpływ rzeczywistych kosztów stosowania technologii alternatywnych na wyniki testowano w reanalizie Agencji.

Tabela 29. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Poruszono w rozdziale 3.1.2 niniejszej AWA
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Poruszono w rozdziale 3.1.2 niniejszej AWA
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	?	Szacowano wpływ wielkości populacji na wyniki analizy.

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Model wpływu na budżet oparto o założenia i wyniki modelu ekonomicznego w związku z czym ograniczenia dotyczące analizy ekonomicznej mają również przełożenie na wyniki wpływu na budżet. Ograniczenia analizy ekonomicznej przedstawiono w rozdziale 5.3. niniejszej Analizy Weryfikacyjnej.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przedstawił wyłącznie wyniki w wariantach minimalnym oraz maksymalnym analizy.

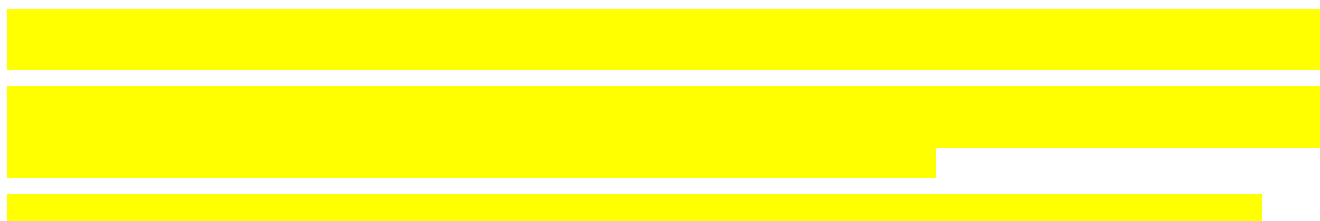


Tabela 30. Wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy. Wariant minimalny oraz maksymalny analizy wpływu na budżet

	Minimalny				Maksymalny			
	Bez RSS		RSS		Bez RSS		RSS	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>								
Koszty wnioskowanego leku (tys. zł)								
Koszty pozostałe (tys. zł)								
Koszty sumaryczne (tys. zł)								
<b>Scenariusz nowy</b>								
Koszty wnioskowanego leku (tys. zł)								
Koszty pozostałe (tys. zł)								
Koszty sumaryczne (tys. zł)								
<b>Koszty inkrementalne</b>								
Koszty wnioskowanego leku (tys. zł)								

Koszty pozostałe (tys. zł)								
Koszty sumaryczne (tys. zł)								

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzono reanalizę z wykorzystaniem modelu dostarczonego przez wnioskodawcę, do którego wprowadzono ceny rzeczywiste.

[Redacted content]

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

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## **8. Uwagi do zapisów programu lekowego**

Brak.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania kabozantynibu (lek Cabometyx) w skojarzeniu z niwolumabem we wskazaniu rak nerki, 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/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niderlandy – <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 26.06.2024 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: *cabometyx*, *cabozantinib*, *opdivo*, *nivolumab*.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji pozytywnych (CDA-AMC 2023, Zorginstituutnederland 2022, SMC 2021, HAS 2021, G-BA 2021) oraz 1 rekomendację pozytywną warunkowo (NICE 2024). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się uwagę na skuteczność leczenia kabozantynibu w skojarzeniu z niwolumabem jako I linia leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym na podstawie wyników badania klinicznego.

Ponadto w rekomendacji HAS 2021 wydano dodatkowo negatywną rekomendację dla stosowania kabozantynibu w skojarzeniu z niwolumabem w przypadku pacjentów o typie RCC innym niż jasnokomórkowy ze względu na brak danych.

W rekomendacji pozytywnej warunkowo NICE 2024 wymieniono kryteria w których zaleca się stosowanie kabozantynibu w skojarzeniu z niwolumabem jako I linia leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym. Rekomendacja pozytywna dotyczy pacjentów z chorobą o pośrednim lub niekorzystnym rokowaniu.

W odnalezionej rekomendacji AWTCC 2022 odstąpiono od oceny ze względu na ocenę prowadzoną przez NICE. Z kolei w stanowisku NCPE 2022 zlecono wykonanie pełnej analizy HTA w celu oceny skuteczności klinicznej i opłacalności kabozantynibu w skojarzeniu z niwolumabem w porównaniu z obecnym standardem leczenia.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 33. Rekomendacje refundacyjne dla Cabometyx (kabozantynib) w skojarzeniu z niwolumabem**

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2024	1. linia leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego	<p><b>Pozytywna warunkowo</b></p> <p>Kabozantynib + niwolumab jest zalecany jako I linia leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, w przypadku gdy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• choroba jest pośredniego lub niekorzystnego rokowania według kryteriów International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium;</li> <li>• w przeciwnym razie pacjentom należy zaoferować niwolumab + ipilimumab lub lenwatynib + pembrolizumab</li> <li>• firmy dostarczają kabozantynib i niwolumab zgodnie z ich umowami handlowymi.</li> </ul>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<b>CDA-AMC 2023</b>	1. linia leczenia raka nerkowokomórkowego u dorosłych	<b>Rekomendacja pozytywna</b> Cabometyx w skojarzeniu z lekiem niwolumab jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u dorosłych. Na podstawie badania klinicznego wykazano, że leczenie kabozantynibem w skojarzeniu z niwolumabem przyniosło dodatkowe korzyści kliniczne w zakresie przeżycia wolnego od progresji (PFS), przeżycia całkowitego (OS) i wskaźnika obiektywnej odpowiedzi (ORR) w porównaniu z sunitynibem u dorosłych z zaawansowanym lub przerzutowym RCC ze wszystkich grup ryzyka IMDC, którzy nie otrzymali wcześniejszego leczenia.
<b>AWTCC 2022</b>	1. linia leczenia raka nerkowokomórkowego	Odstąpiono od oceny ze względu na ocenę prowadzoną przez NICE.
<b>NCPE 2022</b>	1. linia leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u dorosłych	Agencja wykonała szybki przegląd, którego wynikiem było zlecenie wykonania pełnej analizy HTA w celu oceny skuteczności klinicznej i opłacalności kabozantynibu w skojarzeniu z niwolumabem w porównaniu z obecnym standardem leczenia, na podstawie proponowanej ceny w stosunku do obecnie dostępnych terapii.
<b>Zorginstituutnederland 2022</b>	1. linia leczenia raka nerkowokomórkowego u dorosłych	<b>Rekomendacja pozytywna</b> Od 3 listopada 2022 r. kabozantynib (Cabometyx) w skojarzeniu z niwolumabem jest refundowany z pakietu podstawowego. Stwierdzono, że wartość terapeutyczna tego leku jest porównywalna z wartością już refundowanych leków pembrolizumabu w połączeniu z aksytynibem, a u pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem jest również porównywalna z wartością niwolumabu w połączeniu z ipilimumabem. Wszystkie te terapie skojarzone mają klinicznie istotny wpływ na całkowite przeżycie w porównaniu z leczeniem sunitynibem.
<b>SMC 2021</b>	1. linia leczenia raka nerkowokomórkowego u dorosłych	<b>Rekomendacja pozytywna</b> Kabozantynib oferuje dodatkowy wybór leczenia w terapeutycznej klasie inhibitorów kinazy tyrozynowej podawanych w tym wskazaniu w połączeniu z inhibitorem PD-1.
<b>HAS 2021</b>	1. linia leczenia zaawansowanego raka jasnokomórkowego nerki	<b>Rekomendacja pozytywna</b> Poprawa terapeutyczna dla kombinacji kabozantynib/niwolumab w porównaniu z sunitynibem w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka jasnokomórkowego nerki.
<b>HAS 2021</b>	1. linia leczenia zaawansowanego raka nerki o typie histologicznym innym niż jasnokomórkowy	<b>Rekomendacja negatywna</b> Wydano opinię negatywną dla refundacji kabozantynibu w skojarzeniu z niwolumabem w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC) o typie histologicznym innym niż jasnokomórkowy z powodu braku danych.
<b>G-BA 2021</b>	1. linia leczenia raka nerkowokomórkowego u dorosłych	<b>Rekomendacja pozytywna</b> Cabometyx w skojarzeniu z lekiem niwolumab jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u dorosłych.



## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 34. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

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

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 25.03.2024 znak PLR.4500.2366.2023.19.KKL oraz PLR.4500.2367.2023.20.KKL (data wpływu do AOTMiT 25.03.2024), 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. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Cabometyx, *cabozantinibum*, tabl. powł., 20 mg, 30 tabl., GTIN: 03582186003947,
- Cabometyx, *cabozantinibum*, tabl. powł., 40 mg, 30 tabl., GTIN: 03582186003954,

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 28.05.2024, znak OT.423.1.22.2024.3.MPK. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 18.06.2024 r.

### Problem zdrowotny

Rak nerkowokomórkowy (ang. renal cell carcinoma RCC) to trzeci pod względem zachorowalności nowotwór złośliwy układu narządów moczowo-płciowych i stanowi około 80–90% wszystkich guzów nerek. Wyróżnia się przynajmniej 3 główne typy histologiczne raka nerki wg WHO: typ jasnokomórkowy (cRCC) (75%); typ brodawkowaty (pRCC) (15-20%) oraz typ chromofobny (chRCC) (5%).

Rak nerki stanowi 5% nowotworów złośliwych u mężczyzn i 3% u kobiet, przy czym do tej statystyki zalicza się nowotwory wywodzące się z kory nerki i część nowotworów pochodzących z nabłonka dróg moczowych. Klasyczny rak nerkowokomórkowy wywodzący się z kory nerki, stanowi 80% przypadków raka nerki. W ostatnich latach - według Krajowego Rejestru Nowotworów w Polsce stwierdza się około 5000 zachorowań na RCC rocznie (mężczyźni - około 3000, kobiety - około 2000 przypadków), a z powodu raka nerki umiera każdego roku około 2500 chorych (odpowiednio: 1500 i 1000 osób).

Najważniejszym wskaźnikiem rokowniczym w przypadku RCC jest stopień zaawansowania. 5-letnie przeżycie dla pacjentów z RCC w I lub II stopniu zaawansowania w momencie rozpoznania wynosi 80–90%.

### Alternatywne technologie medyczne

W analizach wnioskodawcy jako technologie alternatywne wskazano:

- niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem
- kabozantynib
- temsyrolimus
- pazopanib
- sunitynib.

W opinii Analityków Agencji wybór jest niepełny. Komparatory dla ocenianej interwencji w analizie klinicznej oraz ekonomicznej, powinny stanowić, poza uwzględnionymi przez wnioskodawcę, finansowane ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu opcje chemioterapeutyczne.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

W ramach analizy skuteczności KABO + NIWO wnioskodawca przedstawił wyniki porównania wnioskowanej interwencji z komparatorami z wykorzystaniem porównania pośredniego oraz porównania bezpośredniego w 3 subpopulacjach:

- pacjentów pośredniego ryzyka:
  - porównanie bezpośrednie KABO + NIWO vs SUN (badanie CheckMate 9ER)
  - porównanie pośrednie KABO + NIWO vs PAZ (badania CheckMate 9ER oraz COMPARZ)
- pacjentów pośredniego/niekorzystnego ryzyka:
  - porównanie pośrednie KABO + NIWO vs NIWO + IPI (badania CheckMate 9ER oraz CheckMate 214)

- porównanie pośrednie KABO + NIWO vs PAZ (badania CheckMate 9ER oraz CABOSUN)
- pacjentów niekorzystnego ryzyka:
  - porównanie pośrednie odwrócone KABO + NIWO vs TEM (badania CheckMate 9ER, TemPa oraz dane z badania COMPARZ w celu wykonania porównania pośredniego odwróconego)

Uwzględnione punkty końcowe obejmowały przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby oraz odpowiedź na leczenie.

### **KABO +NIWO vs SUN**

W ramach porównania uzyskano istotną statystycznie przewagę terapii KABO + NIWO w porównaniu z terapią SUN w przeżyciu wolnym od progresji choroby.

W zakresie przeżycia całkowitego nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami.

Odsetek pacjentów z odpowiedzią obiektywną na leczenie oraz z całkowitą i częściową odpowiedzią na leczenie był istotnie statystycznie wyższy w grupie KABO + NIWO w porównaniu do grupy SUN.

### **KABO +NIWO vs PAZ**

W ramach porównania uzyskano istotną statystycznie przewagę terapii KABO + NIWO w porównaniu z PAZ w ramach PFS.

W zakresie przeżycia całkowitego nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami.

Wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie raportowane w badaniu COMPARZ dotyczyły populacji całkowitej (wszystkie subpopulacje) w związku z tym odstąpiono od porównania tego punktu końcowego.

### **KABO +NIWO vs NIWO + IPI**

Zarówno dla punktu końcowego PFS jak i OS nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą leczoną KABO + NIWO w porównaniu z grupą pacjentów stosujących IPI.

W grupie KABO + NIWO odsetek pacjentów z odpowiedzią obiektywną na leczenie oraz z częściową odpowiedzią na leczenie był istotnie statystycznie wyższy w porównaniu do grupy leczonej NIWO + IPI.

W porównaniu KABO + NIW vs NIW + IPI w tamach odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie przedstawiono wyniki porównania pośredniego dla OR.

### **KABO + NIWO vs KABO**

Zarówno dla punktu końcowego PFS jak i OS nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą leczoną KABO + NIWO w porównaniu z grupą pacjentów stosujących KABO.

Odsetek pacjentów uzyskujących stabilizację choroby był istotnie statystycznie wyższy w grupie pacjentów stosujących monoterapię KABO.

### **KABO + NIWO vs TEM**

W ramach porównania uzyskano istotną statystycznie przewagę terapii KABO + NIWO w porównaniu z TEM w ramach PFS. Dane wykorzystane do uzyskania wyników otrzymano poprzez wykonanie porównania pośredniego odwróconego z wykorzystaniem danych z badania COMPARZ, w związku z tym dane w tym porównaniu odnoszą się do wszystkich grup ryzyka.

Odsetek pacjentów uzyskujących częściową odpowiedź był istotnie statystycznie wyższy w grupie pacjentów przyjmujących KABO + NIWO w porównaniu do grupy leczonej TEM.

### **Analiza bezpieczeństwa**

W ramach analizy bezpieczeństwa przedstawiono dane z badań wykorzystanych w ramach analizy skuteczności.

Zdarzenia niepożądane ogółem raportowano u:

- 100% pacjentów leczonych KABO + NIWO (w tym 83% stanowiły zdarzenia St.  $\geq 3$ .);
- 99% pacjentów leczonych SUN (w tym 75% stanowiły zdarzenia St.  $\geq 3$ .);
- 100% pacjentów leczonych PAZ (w tym 59% stanowiły zdarzenia st. 3 oraz 15% stopnia 4);

- 99% pacjentów leczonych NIWO + IPI (w tym 68% stanowiły zdarzenia st. 3-4);
- 92% pacjentów leczonych KABO (w tym 58% stanowiły zdarzenia st. 3 oraz 10% stopnia 4).

Do najczęściej raportowanych w badaniach zdarzeń niepożądanych należały: biegunka, erytrodyzesteza dłoniowo-podeszwowa, nadciśnienie, niedoczynność tarczycy, zmęczenie, podwyższony poziom ALT, spadek apetytu, nudności, podwyższony poziom AST

**Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**



**Wpływ na budżet płatnika publicznego**





### Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag do zapisów uzgodnionego programu lekowego.

### Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji pozytywnych (CDA-AMC 2023, Zorginstituutnederland 2022, SMC 2021, HAS 2021, G-BA 2021) oraz 1 rekomendację pozytywną warunkowo (NICE 2024). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się uwagę na skuteczność leczenia kabozantynibu w skojarzeniu z niwolumabem jako I linia leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym na podstawie wyników badania klinicznego.

Ponadto w rekomendacji HAS 2021 wydano dodatkowo negatywną rekomendację dla stosowania kabozantynibu w skojarzeniu z niwolumabem w przypadku pacjentów o typie RCC innym niż jasnokomórkowy ze względu na brak danych.

W rekomendacji pozytywnej warunkowo NICE 2024 wymieniono kryteria w których zaleca się stosowanie kabozantynibu w skojarzeniu z niwolumabem jako I linia leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym. Rekomendacja pozytywna dotyczy pacjentów z chorobą o pośrednim lub niekorzystnym rokowaniu.

W odnalezionej rekomendacji AWTCC 2022 odstąpiono od oceny ze względu na ocenę prowadzoną przez NICE. Z kolei w stanowisku NCPE 2022 zlecono wykonanie pełnej analizy HTA w celu oceny skuteczności klinicznej i opłacalności kabozantynibu w skojarzeniu z niwolumabem w porównaniu z obecnym standardem leczenia.

## 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 35. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami**

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Przegląd systematyczny badań pierwotnych powinien zawierać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi (§ 4 ust. 1-3 Rozporządzenia, § 5 ust. 1-12 Rozporządzenia, § 6 ust. 1-6 Rozporządzenia).	NIE	<p>W odpowiedzi wnioskodawca przedstawił wyniki dla porównania z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem;</li> <li>• kabozantynib;</li> <li>• temsyrolimus;</li> <li>• pazopanib;</li> <li>• sunitynib</li> </ul> <p>W opinii analityków Agencji komparatory dla ocenianej interwencji w analizie klinicznej oraz ekonomicznej, powinny stanowić, poza uwzględnionymi przez wnioskodawcę, finansowane ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu opcje chemioterapeutyczne.</p>

## 13. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

CheckMate 9ER	Choueiri TK, et al. CheckMate 9ER Investigators. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. <i>N Engl J Med</i> . 2021 Mar 4;384(9):829-841.
CheckMate 214	Motzer RJ, et al.; CheckMate 214 Investigators. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. <i>N Engl J Med</i> . 2018 Apr 5;378(14):1277-1290.
CABOSUN	Choueiri TK, et al. Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. <i>J Clin Oncol</i> . 2017 Feb 20;35(6):591-597. doi: 10.1200/JCO.2016.70.7398.
COMPARZ	Motzer RJ, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. <i>N Engl J Med</i> . 2013 Aug 22;369(8):722-31. doi: 10.1056/NEJMoa1303989.
TemPa	Tannir NM, et al. Temsirolimus versus Pazopanib (TemPa) in Patients with Advanced Clear-cell Renal Cell Carcinoma and Poor-risk Features: A Randomized Phase II Trial. <i>Eur Urol Oncol</i> . 2020 Oct;3(5):687-694. doi: 10.1016/j.euo.2019.06.004.
Cella 2022	Cella D, et al. Patient-reported outcomes with first-line nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma treated in CheckMate 9ER: an open-label, randomised, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol</i> . 2022 Feb;23(2):292-303. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00693-8.

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

NCCN 2024	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Kidney Cancer 2024
ESMO 2024	Powles T, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up, <i>Annals of Oncology</i> 2024
KCRCN 2021	Canil C, et al. Management of advanced kidney cancer: Kidney Cancer Research Network of Canada (KCRNC) consensus update 2021. <i>Can Urol Assoc J</i> 2021;15(4):84-97. <a href="http://dx.doi.org/10.5489/cuaj.7245">http://dx.doi.org/10.5489/cuaj.7245</a>
EAU 2024	B. Ljungberg, et al. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma, European Association of Urology 2024
PTOK 2022	Wysocki P, et al. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku nerkowokomórkowym – aktualizacja, 2022
NICE 2024	Nivolumab with cabozantinib for untreated advanced renal cell carcinoma (terminated appraisal) Technology appraisal [TA785] Published: 20 April 2022 <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta964">https://www.nice.org.uk/guidance/ta964</a> [dostęp 27.06.2024]
CDA-AMC 2023	<a href="https://www.cadth.ca/cabozantinib-0">https://www.cadth.ca/cabozantinib-0</a> [dostęp 27.06.2024]
HAS 2021	CABOMETYX 20 - 40 mg (cabozantinib) (carcinome à cellules rénales avancé, en association au nivolumab) Dostęp online: <a href="https://www.has-sante.fr/jcms/p_3294121/fr/cabometyx-20-40-mg-cabozantinib-carcinome-a-cellules-renaales-avance-en-association-au-nivolumab">https://www.has-sante.fr/jcms/p_3294121/fr/cabometyx-20-40-mg-cabozantinib-carcinome-a-cellules-renaales-avance-en-association-au-nivolumab</a> [dostęp 27.06.2024]
G-BA 2021	Justification of the Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive (AM-RL): Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V Nivolumab (New Therapeutic Indication: Renal cell carcinoma, first-line treatment, combination with cabozantinib) <a href="https://www.g-ba.de/beschluesse/5069/">https://www.g-ba.de/beschluesse/5069/</a> [dostęp 27.06.2024]
AWTCC 2022	Dostęp online: <a href="https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/cabozantinib-cabometyx3/">https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/cabozantinib-cabometyx3/</a> [dostęp 27.06.2024]
NCPE 2022	Cabozantinib (Cabometyx) in combination with nivolumab (Opdivo) Dostęp online: <a href="https://www.ncpe.ie/cabozantinib-cabometyx-in-combination-with-nivolumab-opdivo-for-11-rcc-hta-id-22018/">https://www.ncpe.ie/cabozantinib-cabometyx-in-combination-with-nivolumab-opdivo-for-11-rcc-hta-id-22018/</a> . HTA ID: 22018 [dostęp 27.06.2024]
SMC 2021	Dostęp online: <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/cabozantinib-cabometyx-abb-smc2386/">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/cabozantinib-cabometyx-abb-smc2386/</a> [dostęp 27.06.2024]
Zorginstituutnederland 2022	Pakketadvies sluisgeneesmiddel cabozantinib in combinatie met nivolumab (Cabometyx/Opdivo) bij de behandeling van gevorderde niercelkanker [dostęp 27.06.2024]

### Pozostałe publikacje

ChPL Cabometyx	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cabometyx (ostatnia aktualizacja 10/10/2023)
----------------	---



## 14. Załączniki

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Kabozantynib (Cabometyx) w skojarzeniu z lekiem niwolumab stosowany w I linii leczenia zaawansowanego raka nerki, [REDACTED], Warszawa, 2023
- Analiza efektywności klinicznej dla leku dla leku Kabozantynib (Cabometyx) w skojarzeniu z lekiem niwolumab stosowany w I linii leczenia zaawansowanego raka nerki, [REDACTED], Warszawa, 2023
- Analiza ekonomiczna dla leku dla leku Kabozantynib (Cabometyx) w skojarzeniu z lekiem niwolumab stosowany w I linii leczenia zaawansowanego raka nerki, [REDACTED], Warszawa, 2023
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku dla leku Kabozantynib (Cabometyx) w skojarzeniu z lekiem niwolumab stosowany w I linii leczenia zaawansowanego raka nerki, [REDACTED] Warszawa, 2023
- Uzupełnienie do raportu HTA dla Cabometyx zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia OT.423.1.22.2024.3.MPK