



Rekomendacja nr 69/2024

z dnia 16 lipca 2024 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie oceny leku Cabometyx (kabozantynib)

w skojarzeniu z niwolumabem

w ramach programu lekowego

„Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Cabometyx (kabozantynib) w skojarzeniu z niwolumabem w programie lekowym B.10 „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)” **na zaproponowanych warunkach.**

Uzasadnienie rekomendacji

Ocena dotyczy zasadności uwzględnienia w programie B.10 czwartej opcji terapeutycznej w I linii leczenia raka nerkowokomórkowego – kabozantynibu w skojarzeniu z niwolumabem [CABO+NIVO] – dla populacji aktualnie objętej refundacją (nowotwór z komponentem jasnokomórkowym o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu). W populacji docelowej dostępne jest leczenie pazopanibem [PAZO] u chorych z rokowaniem korzystnym i pośrednim, kabozantynibem w monoterapii [CABO] oraz niwolumabem z ipilimumabem [NIVO+IPIL] dla pacjentów z rokowaniem pośrednim i niekorzystnym, jak również temsyrolimusem [TEMS] wśród niekorzystnie rokujących. Poza leczeniem finansowanym w programie pacjenci mają również dostęp do chemioterapii sunitynibem [SUNI]. Uznaje się, że populacja docelowa aktualnie ma zaspokojone potrzeby zdrowotne, niemniej szczegółowa definicja uprawnionych świadczeniobiorców nie jest jednolita.

Należy mieć na uwadze, że równolegle prowadzona jest ocena wniosku refundacyjnego dla leku Cabometyx (kabozantynib) stosowanego we wnioskowanym skojarzeniu. Analizy zostały przygotowane niezależnie, w związku z czym Rekomendacja Prezesa uwzględnia dane z obydwu analiz celem kompleksowego podejścia do oceny tych technologii mając na uwadze ograniczenia i niepewności wynikające z przyjęcia różnych założeń przez Wnioskodawców, mających bezpośredni wpływ na uzyskane wyniki.

Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania skojarzenia CABO+NIVO opiera się na porównaniach pośrednich względem PAZO, NIWO+IPIL, PAZO i TEMS oraz porównaniu bezpośrednim typu RCT z SUNI. W żadnym z porównań nie wykazano istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia całkowitego. Nie wykazano również przewagi w odroczeniu progresji choroby względem skojarzenia NIWO+IPIL oraz CABO – technologii stosowanych w populacji o najbardziej zbliżonej charakterystyce. Wnioskodawca nie dostarczył porównawczej analizy w zakresie bezpieczeństwa, niemniej z zestawienia danych wynika, że stosowanie CABO+NIVO

więzało się z najwyższym wskaźnikiem zdarzeń niepożądanych co najmniej 3 stopnia. Wyniki te mają charakter konserwatywny i nie są spójne z rezultatem analizy klinicznej dostarczonej przez wnioskodawcę dla produktu leczniczego Opdivo. Należy jednoznacznie wskazać, że wobec aktualnie finansowanego pełnego portfolio technologii medycznych w programie B.10 w I linii leczenia nie wykazano żadnego dodatkowego efektu zdrowotnego, który byłby uzyskiwany w drodze stosowania wnioskowanego skojarzenia.

Analiza użyteczności kosztów w dożywotnym horyzoncie czasowym wykazała, że CABO+NIVO nie jest technologią opłacalną. Wyniki modelowania nie są spójne z analizą przeprowadzoną dla produktu leczniczego Opdivo, gdzie wykazano odmienne wnioskowanie względem CABO i NIVO+IPIL, a nie uwzględniono PAZO i TEMS. Odnalezione rekomendacje refundacyjne wskazują m.in. na porównywalne korzyści względem komparatorów (ZIN 2022) oraz ograniczone stosowanie do chorych z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem i zawarcie właściwej umowy cenowej (NICE 2024).

Prezes Agencji, mając na uwadze konstrukcję programu lekowego, która zapewnia optymalną terapię dla poszczególnych grup pacjentów (linie leczenia), uznaje możliwość finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych za niezasadną. Zwraca się dodatkowo uwagę odnośnie do funkcjonowania programu lekowego B.10 na rozważenie wprowadzenia cyklicznego monitorowania skuteczności leczenia wszystkich finansowanych technologii, a przed upływem okresu obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej - przeprowadzenia oceny skuteczności praktycznej w warunkach polskich.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Cabometyx (kabozantynib), 30 tabl. powł., 20 mg, GTIN: 03582186003947, CZN ██████████ zł,
- Cabometyx (kabozantynib), 30 tabl. powł., 40 mg, GTIN: 03582186003954, CZN ██████████ zł;

w skojarzeniu z równolegle procedowanym:

- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, GTIN: 05909991220518, CZN ██████████ zł (100 mg/op.),
- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, GTIN: 05909991220501, CZN ██████████ zł (40 mg/op.);

w części II programu lekowego B.10 „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)” o nazwie „I linia leczenia”. Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie w programie lekowym, w istniejącej grupie limitowej.

Przedmiotem jest udostępnienie CABO+NIVO dla dorosłych pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym z obecnym komponentem raka jasnokomórkowego, w stadium zaawansowanym bez możliwości radykalnego leczenia miejscowego, bez aktywnych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym, z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem wg skali IMDC¹.

Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka (RSS).

¹ International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium, ocena rokowania jest przeprowadzona w oparciu o 6 czynników ryzyka, stan sprawności wg Karnofskiego, czas od diagnozy, parametry biochemiczne: hemoglobina, neutrofile, płytki krwi, wapń. Obecność co najmniej jednego czynnika ryzyka definiuje pacjenta w pośredniej do niekorzystnej grupie rokowniczej.

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. W większości przypadków rozwija się z nabłonka cewek krętych bliższych, a bardzo rzadko z innych struktur nerki.

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).

Według danych NFZ liczba dorosłych pacjentów (unikalne identyfikatory) z rozpoznaniem ICD-10 C64 wraz z podkodami wyniosła ok. 39,5 tys. w 2014 r. i wzrosła do poziomu 51 tys. pacjentów w 2023 r. Program B.10 aktualnie obejmuje leczenie adjuwantowe z wykorzystaniem pembrolizumabu, leczenie I linii kabozantynibem, pazopanibem, temsyrolimusem lub skojarzeniem niwolumabu z ipilimumabem, leczenie II linii aksytynibem, kabozantynibem lub niwolumabem oraz leczenie III linii kabozantynibem lub niwolumabem. Ogółem w latach 2014-2023 z leczenia w programie skorzystało 10 866 pacjentów. W pierwszej linii leczenia najczęściej stosowano finansowany aktualnie w katalogu chemioterapii SUNI (46%). Wśród pozostałych w pierwszej linii finansowano PAZO (27%), TEMS (7% - finansowany od 2016 roku), NIVO+IPIL (6% - skojarzenie finansowane od 2022 roku), CABO (5%). Ograniczając analizę poglądową wyłącznie do 2023 roku – ostatniego w pełni sprawozdanego – w I linii leczenia (z wyłączeniem pembrolizumabu) zastosowano NIVO+IPIL u 42,33% z 1 011 pacjentów, CABO (28,19%), PAZO (16,42%), SUNI (12,07%), TEMS (0,99%).

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych oraz fakt, że wnioskowana technologii obejmuje subpopulacje wyróżnione oceną rokowania wg IMDC, przez co dla pośredniego i niekorzystnego rokowania wskazuje się następujące komparatory:

- dla grupy pacjentów o rokowaniu pośrednim:
 - pazopanib [PAZO],
 - kabozantynib w monoterapii [CABO],
 - niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem [NIVO+IPIL],
 - sunitynib [SUNI];
- dla grupy pacjentów o rokowaniu niekorzystnym:
 - kabozantynib w monoterapii [CABO],
 - niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem [NIVO+IPIL],
 - temsyrolimus [TEMS].

Wybór komparatorów uznano za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Kabozantynib hamuje liczne receptory kinaz tyrozynowych (RTK) związane ze wzrostem nowotworu, angiogenezą, patologiczną przebudową kości, opornością na leki i tworzeniem przerzutów. Ponadto jest inhibitorem receptorów MET (białka receptorowego czynnika wzrostu hepatocytów) oraz VEGF (czynnika wzrostu śródbłónka naczyń). Niwolumab nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zablokowanie przyłączania się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1. W modelach zwierzęcych wykazano, że zablokowanie aktywności receptora PD-1 powodowało zmniejszenie wzrostu guza.

Zgodnie z Charakterystykami Produktów Leczniczych (ChPL) Cabometyx i Opdivo w skojarzeniu są wskazane do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów. W związku z czym, wnioskowane wskazanie zawiera się w rejestracyjnym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Porównawcza analiza kliniczna CABO+NIVO została przeprowadzona zarówno w oparciu o wyniki porównań pośrednich jak i bezpośrednich, względem:

- SUNI
 - porównanie bezpośrednie, badanie CheckMate 9ER; CheckMate 9ER: RCT, wieloośrodkowe, mediana okresu obserwacji 44,0 mies., CABO+NIVO – 323 pacjentów, mediana wieku 62 (zakres 29-90) lata, 77% mężczyzn, SUNI – 328 pacjentów, mediana wieku 61 (zakres 28-86) lata, 71% mężczyzn;
- PAZO
 - porównanie pośrednie, badania CheckMate 9ER oraz COMPARZ; COPARZ: RCT, wieloośrodkowe, mediana okresu obserwacji 23,0 mies. w grupie pacjentów nie będących Azjatami i 14,0 mies. w grupie Azjatów, PAZO – 557 pacjentów, średnia wieku 60,9 ± 11 lat, 72% mężczyzn, SUNI – 553 pacjentów, średnia wieku 61,2 ± 11 lat, 75% mężczyzn
- NIVO+IPIL
 - porównanie pośrednie, badania CheckMate 9ER oraz CheckMate 214; CheckMate 214: RCT, wieloośrodkowe, mediana okresu obserwacji 67,7 mies., NIVO+IPIL: 550 pacjentów, mediana wieku 62 (zakres 26-85) lata, 75% mężczyzn, SUNI: 546 pacjentów, mediana wieku 62 (zakres 21-85) lata, 72% mężczyzn;
- CABO
 - porównanie pośrednie, badania CheckMate 9ER oraz CABOSUN; CABOSUN: RCT, wieloośrodkowe, mediana okresu obserwacji 25,0 mies. [PFS]; 35,4 mies. [OS], CABO – 79 pacjentów, mediana wieku 63 (zakres 40-82) lata, 84% mężczyzn, SUNI - 78 pacjentów, mediana wieku 64 (zakres 31-82) lata, 73% mężczyzn;

- TEMS
 - porównanie pośrednie, badania CheckMate 9ER, TemPa oraz dane z badania COMPARZ w celu wykonania porównania pośredniego odwróconego TemPa: RCT, jednośrodkowe, mediana okresu obserwacji 9,6 mies., TEMS – 35 pacjentów, mediana wieku 61 (zakres 42-80) lata, 69% mężczyzn, PAZO – 34 pacjentów, mediana wieku 61 (zakres 37-74) lata, 82% mężczyzn.

Najniżej ocenia się jakość badania TemPa, identyfikuje się ryzyko w domenach dotyczących procesu randomizacji i selekcji raportowanych wyników oraz odchyień od zaplanowanej interwencji we wszystkich ocenianych punktach końcowych (PFS, OS i odpowiedź na leczenie). CheckMate 9ER, CABOSUN są badaniami z ogólnie pewnym ryzykiem błędu. Najwyżej ocenia się jakość badania COMPARZ i CheckMate 214.

Ze względu na treść kryteriów wyłączenia z leczenia określonych przez funkcjonujący program lekowy w Rekomendacji Prezesa pod uwagę wzięto punkty końcowe pozwalające na ocenę zmiany wyniku w zakresie:

- przeżycia całkowitego (OS),
- przeżycia bez progresji choroby (PFS),
- progresji choroby (PD).
- bezpieczeństwa leczenia.

Skuteczność kliniczna

Porównania pośrednie i bezpośrednie (wyróżnione kursywą)

Przeżycie całkowite

Wyniki, zaszeregowane względem wielkości efektu zdrowotnego, dla porównania CABO+NIVO z komparatorami [HR (95% CI)] wskazują na:

- nieistotne statystycznie zmniejszenie ryzyka zgonu względem TEMS, HR 0,63 (0,35; 1,14);
- *nieistotne statystycznie zmniejszenie ryzyka względem SUNI, HR 0,75 (0,56; 1,00);*
- nieistotne statystycznie zmniejszenie ryzyka względem CABO, HR 0,81 (0,50; 1,31);
- nieistotne statystycznie zmniejszenie ryzyka względem PAZO, HR 0,83 (0,59; 1,18);
- nieistotne statystycznie zmniejszenie ryzyka względem NIVO+IPIL, HR 0,96 (0,71; 1,28).

Przeżycie wolne od progresji choroby

Wyniki, zaszeregowane względem wielkości efektu zdrowotnego, dla porównania CABO+NIVO z komparatorami [HR (95% CI)] wskazują na:

- istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka progresji względem TEMS, HR 0,39 (0,23; 0,68);
- *istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka względem SUNI, HR 0,63 (0,49; 0,80);*
- istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka względem PAZO, HR 0,64 (0,47; 0,88);
- nieistotne statystycznie zmniejszenie ryzyka względem NIVO+IPIL, HR 0,77 (0,59; 1,00);
- nieistotne statystycznie zwiększenie ryzyka względem CABO, HR 1,17 (0,72; 1,89).

Progresja choroby

Wyniki, zaszeregowane względem wielkości efektu zdrowotnego, dla porównania CABO+NIVO z komparatorami [OR (95% CI)] wskazują na:

- istotne statystycznie zmniejszenie szansy na wystąpienie progresji choroby względem NIVO+IPIL, OR 0,33 (0,17; 0,65);
- *istotne statystycznie zmniejszenie szansy względem SUNI, OR 0,46 (0,23; 0,90);*
- nieistotne statystycznie zmniejszenie szansy względem CABO, OR 0,75 (0,29; 1,94).

Nie przedstawiono oszacowań dla punktu końcowego PD względem TEMS i PAZO.

Bezpieczeństwo

Wyniki dla odsetka zdarzeń niepożądanych ogółem w tym o stopniu ciężkości co najmniej równym 3 raportowano u [zaszeregowanie względem odsetka ciężkich zdarzeń]:

- 99% pacjentów leczonych NIVO+IPIL (w tym 68% stanowiły zdarzenia st. 3-4);
- 92% pacjentów leczonych CABO (w tym 68% stanowiły zdarzenia st. 3 oraz 4);
- 100% pacjentów leczonych PAZO (w tym 74% stanowiły zdarzenia st. 3 oraz 4);
- 99% pacjentów leczonych SUNI (w tym 75% stanowiły zdarzenia st. ≥ 3 .);
- 100% pacjentów leczonych CABO+NIVO (w tym 83% stanowiły zdarzenia st. ≥ 3 .).

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. Profil bezpieczeństwa w przypadku CABO+NIVO był najmniej korzystny.

Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa

ChPL Cabometyx

Najczęstszymi zgłaszanymi działaniami niepożądanymi po leczeniu kabozantynibem w skojarzeniu z niwolumabem są: 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 naczyniowe: 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 erytrodyzestezji 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; zwiększenie aktywności ALAT, 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.

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.

URPL

Nie odnaleziono żadnych ostrzeżeń w zakresie ocenianej technologii.

Ograniczenia

- Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o jedno bezpośrednie porównanie z SUNI i pośrednie porównania metodą Buchera z pozostałymi komparatorami.
- Nie konstruowano metaanalizy sieciowej ani porównania metodą MAIC, która co do zasady byłaby najbardziej wiarygodna. Uzasadnia to fakt, że komparatory są zależne od kwalifikacji pacjenta do grupy rokowniczej wyznaczonej według kryteriów IMDC (z wyjątkiem badania COMPARZ).
- Ponadto włączone do porównań badania niejednokrotnie cechowały się znaczącą heterogenicznością w zakresie mocy porównań (liczebności populacji) oraz charakterystyki klinicznej i demograficznej pacjentów.
- Ograniczeniem może być również okres obserwacji pacjentów, który zawarł się w szerokim zakresie między 9 a niemal 70 miesięcy.
- Przeprowadzone porównanie odwrócone względem temsyrolimusu cechuje najniższa wiarygodność oszacowań (metodyka porównania, jakość porównywanych danych).

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Wnioskodawca zobowiązuje się do zapewnienia ceny hurtowej brutto nie wyższej niż zł.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 190 380 zł/QALY (3 x 63 460,00 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

Przeprowadzono analizę kosztów użyteczności (CUA) w horyzoncie dożywotnim dla porównania z SUNI, PAZO, CABO, NIVO+IPIL, TEMS. Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego, czyli Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Uwzględniono następujące kategorie kosztów: leki w I linii oraz II linii leczenia; podanie; monitorowanie stanu pacjenta; opieka paliatywna; leczenie zdarzeń niepożądanych.

Wyniki analizy podstawowej

W związku z identyfikacją RSS będących w dyspozycji Agencji, oszacowania CUA w wariancie z RSS (wyłącznie dla jednej składowej skojarzenia – CABO) CABO+NIVO zostały przedstawione wg wnioskodawcy oraz analityków Agencji. Wyniki wskazują, że zastosowanie CABO+NIVO w miejsce:

- SUNI
 - wg wnioskodawcy ██████████ efektywne kosztowo, ICUR ██████████ zł/QALY [CZN kabozantynibu: ██████████ zł],
 - wg Agencji ██████████ efektywne kosztowo, ICUR ██████████ zł/QALY [CZN: ██████████ zł];
- PAZO
 - ██████████ efektywne kosztowo, ICUR ██████████ zł/QALY [CZN: ██████████ zł],
 - ██████████ efektywne kosztowo, ICUR ██████████ zł/QALY [CZN: ██████████ zł],
- CABO
 - ██████████ efektywne kosztowo, ICUR ██████████ zł/QALY [CZN: ██████████ zł],
 - ██████████ efektywne kosztowo, ICUR ██████████ zł/QALY [CZN: ██████████ zł],
- NIVO+IPIL
 - ██████████ efektywne kosztowo, ICUR ██████████ zł/QALY [CZN: ██████████ zł],
 - ██████████ efektywne kosztowo, ICUR ██████████ zł/QALY [CZN: ██████████ zł],
- TEMS
 - ██████████ efektywne kosztowo, ICUR ██████████ zł/QALY [CZN: ██████████ zł],
 - ██████████ efektywne kosztowo, ICUR ██████████ zł/QALY [CZN: ██████████ zł],

W analizie probabilistycznej prawdopodobieństwo użyteczności kosztowej nie przekroczyło ██████████ %.

Ograniczenia

- Główne ograniczenia analizy wynikają z danych źródłowych porównań pośrednich przedstawionych w analizie klinicznej.
- Odnosząc wyniki względem równoległe procedowanego wniosku dla produktu Opdivo należy mieć na uwadze różniące założenia modelowania w zakresie kolejnych linii leczenia, intensywności dawkowania, czasie stosowania terapii oraz kosztach podawania.
- Oszacowania obu analiz mogą być użyteczne i stanowią poszerzoną analizę wrażliwości, niemniej wyniki w niniejszej analizie charakteryzuje wyższa konserwatywność i właściwy dobór komparatorów.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 930 z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W opinii Agencji na dzień wydawania rekomendacji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji. Jest to uzasadnione faktem przedstawienia badania RCT dowodzącego wyższości w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby względem refundowanego komparatora – SUNI.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). W analizie uwzględniono koszty tożsame z ujętymi w analizie ekonomicznej.

Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię na:

■ (MIN: ■; MAX: ■) pacjentów w I roku,

■ (MIN: ■; MAX: ■) pacjentów w II roku.

Analiza podstawowa, również została zaktualizowana analogicznie jak wyniki analizy ekonomicznej. Wyniki wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Cabometyx w skojarzeniu z Opdivo w wariantcie z RSS może wiązać się ze zwiększeniem wydatków płatnika publicznego o ok.:

■ zł / ■ zł w I roku,

■ zł / ■ zł w II roku refundacji.

Koszty leku w wariantcie z RSS wyniosą ■ zł i ■ zł odpowiednio w I i II roku refundacji.

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca testował wyłącznie liczebność populacji. W związku z czym wariant minimalny i maksymalny referują wyłącznie do tej zmiennej.

Ograniczenia

Nie przeprowadzono analizy wrażliwości dla wyników, która obejmowałaby modyfikację innych parametrów modelu, co uniemożliwia ocenę stabilności przedłożonego modelu analizy. Ponadto wskazuje się niepewności w zakresie udziałów i liczebności populacji docelowej, która faktycznie skorzysta z wnioskowanej terapii.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Zaproponowany instrument dzielenia ryzyka jest dalece niewystarczający.

Uwagi do programu lekowego

Program nie zawiera typowej dla zwyczajowo wprowadzanej w nowotworzonych programach lekowych oceny efektywności terapii. Za zasadne należy uznać wprowadzenie cyklicznej oceny skuteczności finansowanych technologii przez raportowanie wyników zarówno w zakresie kontroli choroby podstawowej (co najmniej ocena radiologiczna, zgodna z aktualnym brzmieniem) jak i jakości

życia pacjentów poddawanych leczeniu na wszystkich przewidzianych przez program etapach (adjuwant, I-III linia leczenia).

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania wydane przez:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2022);
- European Society for Medical Oncology (ESMO 2024);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2024).

W polskich wytycznych zarówno w przypadku pacjentów o rokowaniu pośrednim, jak i niekorzystnym kabozantynib w skojarzeniu z niwolumabem, jak i w monoterapii jest zalecaną opcją terapeutyczną. Zalecenie dotyczące terapii skojarzonej, stanowiącej przedmiot niniejszego wniosku cechuje poziom 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 wnioski są jednoznacznie potwierdzone i użyteczne w praktyce klinicznej.

Wytyczne europejskie zalecają skojarzenie leków kabozantynib i niwolumab jako standardową, preferowaną terapię niezależnie od profilu ryzyka. Poziom rekomendacji określono jako IA.


Najnowsze, amerykańskie wytyczne również wymieniają kabozantynib w skojarzeniu z niwolumabem jako jeden z trzech preferowanych schematów terapii w przypadku zarówno korzystnego, jak i pośredniego oraz niekorzystnego rokowania, określając poziom rekomendacji jako 1, tj. na podstawie dowodu o wysokiej jakości (np. randomizowane badania kliniczne) z jednoczesnym uzyskaniem powszechnej zgody wśród członków NCCN.

W dokumencie AWA przedstawiono szczegółowo również wytyczne niższego poziomu EAU 2024 (Europa) oraz KCRCN 2021 (Kanada).

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji pozytywnych (CDA-AMC 2023, ZIN 2022, SMC 2021, HAS 2021, G-BA 2021) oraz 1 rekomendację warunkową (NICE 2024). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się uwagę na skuteczność na podstawie wyników badania rejestracyjnego. HAS w 2021 r. dwukrotnie oceniał użyteczność NIVO+IPIL, pozytywna ocena dotyczyła wyłącznie RCC z komponentą jasnokomórkową, negatywna dla RCC o każdym innym typie tkaniny. W rekomendacji warunkowej wymieniono kryteria stosowania: jako I linia leczenia, pacjentów dorosłych z zaawansowanym RCC 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.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Cabometyx w skojarzeniu z Opdivo jest finansowany w ocenianym wskazaniu w  krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

PREZES

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 25.03.2024 r. (znak PLR.4500.2366.2023.19.KKL oraz PLR.4500.2367.2023.20.KKL) w sprawie oceny leku:

- Cabometyx (kabozantynib), 30 tabl. powł., 20 mg, GTIN: 03582186003947, CZN 26 160,24 zł,
- Cabometyx (kabozantynib), 30 tabl. powł., 40 mg, GTIN: 03582186003954, CZN 26 160,24 zł;

w ramach programu lekowego B.10: „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 930 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 66/2024 z dnia 15 lipca 2024 roku w sprawie oceny leku Cabometyx (kabozantynib) w skojarzeniu z niwolumabem w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)”
2. Raport nr OT.423.1.24.2024. 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; Data ukończenia: 4 lipca 2024 r.