



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

WYDZIAŁ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

Wniosek o objęcie refundacją
leku **Cabometyx (kabozantynib)**
we wskazaniu:
w ramach chemioterapii, w leczeniu guzów
neuroendokrynnych pozatrzustkowych i trzustkowych
Analiza weryfikacyjna

OTAD.4132.1.2026

Data ukończenia: 21.05.2026 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem IPSEN POLAND Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., 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 z późn. zm.), 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. z 2025 r., poz. 907)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)².

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: IPSEN POLAND Sp. z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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 z późn. zm.), 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. z 2026 r., poz. 253)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)².

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 (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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 z późn. zm.), 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. z 2026 r., poz. 253)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)².

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

¹ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)

² podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253).

Wykaz wybranych skrótów

AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
ALT	aminotransferaza alaninowa (ang. <i>alanine aminotransferase</i>)
APD	analiza problemu decyzyjnego
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
AST	aminotransferaza asparaginianowa (ang. <i>aspartate aminotransferase</i>)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
BIA	analiza wpływu na budżet
BSC	najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i>)
CAB	kabozantynib
CDA-AMC	<i>Canada's Drug Agency - L'Agence des médicaments du Canada</i>
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. <i>cost utility analysis</i>)
CZN	cena zbytu netto
DCR	wskaźnik kontroli choroby (ang. <i>disease control rate</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EORTC QLQ-C30	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30</i>
epNET	guzy neuroendokrynne pozatrzustkowe (ang. <i>extra-pancreatic neuroendocrine tumors</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
HR	iloraz hazardów (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>incremental cost utility ratio</i>)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NEN	nowotwory neuroendokrynne (ang. <i>neuroendocrine neoplasms</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NNTB	liczba pacjentów potrzebna do uzyskania dodatkowego korzystnego wyniku (ang. <i>number needed to treat for an additional beneficial outcome</i>)
NNTH	liczba pacjentów potrzebna do uzyskania dodatkowego niekorzystnego wyniku (ang. <i>number needed to treat for an additional harmful outcome</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
ORR	odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PBO	placebo
PD	progresja choroby (ang. <i>progressed disease</i>)
PF	stan bez progresji (ang. <i>progression-free</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PGIC	<i>Patient Global Impression of Change</i>
pNET	guzy neuroendokrynne trzustki (ang. <i>pancreatic neuroendocrine tumors</i>)
PO	poziom odpłatności
PR	odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response</i>)
PRRT	terapia izotopowa ukierunkowana na receptory peptydowe (ang. <i>peptide receptor radionuclide therapy</i>)

PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. <i>Periodic Safety Update Report</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SSA	analogi somatostatyny (ang. <i>somatostatin analogues</i>)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TRAE	zdarzenia niepożądane związane z badanym leczeniem (ang. <i>treatment-related adverse events</i>)
UCZ	urzędowa cena zbytu
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2026 poz. 253)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Kluczowe informacje i wnioski	9
3. Problem decyzyjny	12
3.1. Technologia wnioskowana	12
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	13
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	16
4. Ocena analizy klinicznej	17
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	17
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	17
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	18
4.1.1.2. Ocena badań	19
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników	20
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	20
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności	20
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	22
5. Ocena analizy ekonomicznej	24
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	24
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	24
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	25
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	26
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	26
5.2.2. Wyniki analizy progowej	26
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	27
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	28
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej	28
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	29
6. Ocena analizy wpływu na budżet	30
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet	30
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	30
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	30
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet	30
6.2.1. Wyniki analizy podstawowej	30
6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości	31
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	31
6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet	32
6.3.2. Obliczenia własne Agencji	32

7.	Uwagi do zapisów załącznika do katalogu chemioterapii	33
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	34
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach.....	36
10.	Źródła	39

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami

04.02.2026 r.
PLR.4500.2746.2025.8.KKL
PLR.4500.2748.2025.7.KKL
PLR.4500.2747.2025.7.KKL

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Cabometyx (kabozantynib), tab. powł., 60 mg, 30 szt., GTIN: 03582186003961,
 - Cabometyx (kabozantynib), tabl. powł., 40 mg, 30 szt., GTIN: 03582186003954,
 - Cabometyx (kabozantynib), tabl. powł., 20 mg, 30 szt., GTIN: 03582186003947.
- Wnioskowane wskazanie:

Leczenie dorosłych pacjentów z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi pozatrzustkowymi (epNET), u których doszło do progresji choroby po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej innej niż analogi somatostatyny oraz dorosłych pacjentów z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi trzustkowymi (pNET), którzy zakończyli leczenie terapią izotopową ukierunkowaną na receptory peptydowe (PRRT), sunitynibem i ewerolimusem, lub u których istnieją przeciwwskazania do zastosowania tych terapii.

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

- Lek stosowany w ramach chemioterapii we wskazaniu określonym stanem klinicznym

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Grupa limitowa:

- 1175.0, *kabozantynib*

Proponowana cena zbytu netto:

- Cabometyx (kabozantynib), tab. powł., 60 mg, 30 szt.: 19 489,20 PLN,
- Cabometyx (kabozantynib), tabl. powł., 40 mg, 30 szt.: 19 489,20 PLN,
- Cabometyx (kabozantynib), tabl. powł., 20 mg, 30 szt.: 19 489,20 PLN.

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris

Francja

Wnioskodawca
IPSEN POLAND Sp. z o.o.
ul. Chmielna 73
00-801 Warszawa

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Cabometyx (kabozantynib) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi pozatrzustkowymi (epNET), u których doszło do progresji choroby po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej innej niż analogi somatostatyny oraz dorosłych pacjentów z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi trzustkowymi (pNET), którzy zakończyli leczenie terapią izotopową ukierunkowaną na receptory peptydowe (PRRT), sunitynibem i ewerolimusem, lub u których istnieją przeciwwskazania do zastosowania tych terapii.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Cabometyx jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym w zakresie populacji dorosłych pacjentów z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi pozatrzustkowymi (epNET), u których doszło do progresji choroby po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej innej niż analogi somatostatyny. Natomiast w zakresie nieresekcyjnych lub przerzutowych, dobrze zróżnicowanych guzów neuroendokrynnych trzustki (pNET) populacja została zawężona do dorosłych pacjentów, którzy zakończyli leczenie terapią izotopową ukierunkowaną na receptory peptydowe (PRRT), sunitynibem i ewerolimusem, lub u których istnieją przeciwwskazania do zastosowania tych terapii.

Zaproponowany mechanizm dzielenia ryzyka polegający

Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności oraz grupa limitowa nie budzą zastrzeżeń. W opinii analityków Agencji proponowany instrument dzielenia ryzyka jest możliwy do wprowadzenia.

Tabela 1. Koszty produktu leczniczego

Wariant	Opakowanie	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	Koszt NFZ [PLN]	Koszt pacjenta [PLN]
Bez RSS	Cabometyx (kabozantynib), tab. powł., 20 mg, 30 szt	19 489,20	21 048,34	22 311,23	22 311,23	22 311,23	0,00
Z RSS							0,00
Bez RSS	Cabometyx (kabozantynib), tab. powł., 40 mg, 30 szt	19 489,20	21 048,34	22 311,23	22 311,23	22 311,23	0,00
Z RSS							0,00
Bez RSS	Cabometyx (kabozantynib), tab. powł., 60 mg, 30 szt	19 489,20	21 048,34	22 311,23	22 311,23	22 311,23	0,00
Z RSS							0,00

CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto; UCZ – urzędowa cena zbytu; PO – poziom odpłatności; WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania

Problem zdrowotny^{3, 4}

Nowotwory neuroendokrynnne (ang. *neuroendocrine neoplasms*, NEN) rozwijają się z komórek rozproszonego układu wydzielania wewnętrznego; mogą być czynne (wydzielające hormony) i nieczynne (niewytwarzające hormonów). Wyróżnia się wysoko zróżnicowane guzy neuroendokrynnne (ang. *neuroendocrine tumour*, NET) w stopniu od G1 do G3 oraz nisko zróżnicowane raki neuroendokrynnne (ang. *neuroendocrine carcinoma*, NEC) o dużym stopniu złośliwości. NEC stanowią jedynie 10–20% wszystkich NEN.

Ze względu na szerokie występowanie komórek neuroendokrynnnych w organizmie człowieka, guzy neuroendokrynnne mogą rozwijać się w wielu narządach. Najczęściej występują w układzie pokarmowym (w ~70% przypadków w trzustce i przewodzie pokarmowym (ang. *gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms*, GEP-NEN)) oraz płucach. Mogą pojawić się również w innych lokalizacjach.

Alternatywne technologie medyczne

W przedmiotowej populacji pacjentów jako komparator przyjęto najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*, BSC), które zdefiniowano jako stosowanie analogów somatostatyny (ang. *somatostatin*

³ B. Jarzab, D. Handkiewicz-Junak, E. Płaczekiewicz, Interna – mały podręcznik, Nowotwory neuroendokrynnne. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.12.1>. [dostęp: 05.03.2026 r.]

⁴ ESMO 2020

analogues, SSA). Analogi somatostatyny (okreotydy, lanreotydy) są aktualnie finansowane w ramach refundacji aptecznej⁵.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi w populacji z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi pozatrzustkowymi (epNET) możliwy do zastosowania jest również ¹⁷⁷Lu-DOTATATE oraz chemioterapia. W populacji pacjentów z pNET możliwa do zastosowania jest również chemioterapia.

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinię prof. dr hab. n. med. Darii Handkiewicz-Junak, Kierownik zakładu medycyny nuklearnej i endokrynologii onkologicznej Narodowego Instytutu Onkologii w Gliwicach. Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

W przekazanej opinii Ekspertka wskazuje, że wnioskowana technologia byłaby stosowana u mniej niż 50% wszystkich pacjentów po objęciu jej refundacją. Aktualnie stosowanymi technologiami medycznymi we wnioskowanym wskazaniu są: ewerolimus (stosowany aktualnie u <5% pacjentów; populacja epNET; technologia uznana jako najtańsza i najskuteczniejsza) oraz chemioterapia (schemat CAPTEM; stosowany aktualnie u ok. 20% pacjentów). W ocenie prof. dr hab. n. med. Darii Handkiewicz-Junak choć brak jest danych określających optymalną sekwencję leczenia w zaawansowanych NET, ograniczenie koszyka świadczeń gwarantowanych wyłącznie do kabozantynibu, bez dostępu do ewerolimusu w epNET, prowadzi do sytuacji, w której refundowana jest jedynie droższa opcja terapeutyczna, przy braku refundacji leczenia o potwierdzonej skuteczności, również we wcześniejszych etapach terapii. Ponadto, zgodnie z opinią Ekspertki, istnieje możliwość zbyt wczesnego rozpoczynania terapii np. w oligoprogresji, w której terapię lokoregionalne mogą być skuteczne i lepiej tolerowane.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Skuteczność stosowania kabozantynibu w porównaniu z placebo w przedmiotowej populacji pacjentów oceniono na podstawie badania CABINET. Kluczowe wyniki w zakresie skuteczności, z podziałem na lokalizację guza, przedstawiono poniżej.

Populacja pNET:

- Przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie BICR: mediana PFS [miesiące]: w ramieniu interwencji: 13,8; w ramieniu placebo: 4,4 (HR = 0,23 [95% CI: 0,12; 0,42]).
- Przeżycie całkowite (OS): mediana OS [miesiące]: w ramieniu interwencji: 40,0; w ramieniu placebo: 31,1 (HR = 0,95 [0,45; 2,00]).
- Odpowiedź na leczenie: zarówno odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią, jak i wskaźnik kontroli choroby był istotnie statystycznie wyższy w ramieniu kabozantynibu w porównaniu do ramienia placebo.
- Jakość życia: jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 była stabilna w czasie i porównywalna w obu ramionach badania. Pacjenci stosujący kabozantynib istotnie statystycznie częściej zgłaszali poprawę ogólnego stanu zdrowia (wyniki mierzone kwestionariuszem PGIC) w porównaniu do grupy placebo.

Populacja epNET:

- Przeżycie wolne od progresji (PFS): mediana PFS [miesiące]: w ramieniu interwencji: 8,4; w ramieniu placebo: 3,9 (HR = 0,38 [95% CI: 0,25; 0,59]).
- Przeżycie całkowite (OS): mediana OS [miesiące]: w ramieniu interwencji: 21,9; w ramieniu placebo: 19,7 (HR = 0,86 [95% CI: 0,56; 1,31]).
- Odpowiedź na leczenie: zarówno odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią, jak i wskaźnik kontroli choroby był istotnie statystycznie wyższy w ramieniu kabozantynibu w porównaniu do ramienia placebo.
- Jakość życia: jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 była stabilna w czasie i porównywalna w obu ramionach badania. Pacjenci stosujący kabozantynib istotnie statystycznie częściej zgłaszali poprawę ogólnego stanu zdrowia (wyniki mierzone kwestionariuszem PGIC) w porównaniu do grupy placebo.

Z wyjątkiem jednego abstraktu konferencyjnego, nie odnaleziono badań z rzeczywistej praktyki klinicznej dotyczących wnioskowanej interwencji w przedmiotowej populacji.

⁵ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 marca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2026 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-marca-2026-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-kwietnia-2026-r> [dostęp: 22.04.2026 r.].

Analiza bezpieczeństwa

W kohorcie pacjentów z epNET u 98% pacjentów z ramienia kabozantynibu oraz u 82% pacjentów z ramienia placebo wystąpiły zdarzenia niepożądane jakiegokolwiek stopnia. Najczęstszymi TRAE (ang. *treatment-related adverse events*) stopnia 3. lub 4. w ramieniu interwencji były: nadciśnienie tętnicze (21%), zmęczenie (13%) i biegunka (11%). Z kolei w kohorcie pacjentów z pNET zdarzenia niepożądane jakiegokolwiek stopnia wystąpiły u 98% i 84% odpowiednio w ramieniu interwencji i komparatora. W ramieniu kabozantynibu najczęstsze TRAE stopnia 3. lub 4. obejmowały: nadciśnienie tętnicze (22%), zmęczenie (11%) oraz zdarzenia zakrzepowozatorowe (11%). U większości pacjentów zdarzenia niepożądane były skutecznie kontrolowane poprzez modyfikację dawki leku.

Analiza ekonomiczna

Wnioskodawca zastosował technikę użyteczności kosztów, porównując terapię z zastosowaniem kabozantynibu wraz z najlepszym leczeniem wspomagającym (ang. *best supportive care*, BSC) ze stosowaniem samego najlepszego leczenia wspomagającego.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, zarówno w populacji pacjentów z pNET, jak i populacji epNET, stosowanie kabozantynibu + BSC w miejsce BSC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania kabozantynib + BSC vs BSC wyniósł ok. [REDACTED] PLN/QALY i ok. [REDACTED] PLN/QALY odpowiednio dla populacji pNET i epNET (z uwzględnieniem RSS).

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w horyzoncie 2-letnim. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, populacja docelowa leczona wnioskowaną technologią wyniesie [REDACTED] pacjentów w pierwszym oraz [REDACTED] pacjentów w drugim roku refundacji.

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu kabozantynibu ze środków publicznych oraz z uwzględnieniem zasad umowy podziału ryzyka nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego. Prognozowany wzrost wydatków całkowitych, w przypadku uwzględnienia RSS, wyniesie około [REDACTED] PLN w 1. roku oraz [REDACTED] PLN w 2. roku. Z kolei w przypadku braku uwzględnienia zasad umowy podziału ryzyka, wydatki płatnika publicznego wzrosną o około 23,6 mln PLN w 1. roku oraz około 41,2 mln PLN w 2. roku w stosunku do scenariusza istniejącego.

W wariancie maksymalnym analizy, uwzględniając RSS, prognozowane wydatki płatnika publicznego wzrosną [REDACTED] odpowiednio w I i II roku refundacji. Z kolei w wariancie minimalnym wzrosną [REDACTED] w II roku.

Głównym ograniczeniem analizy wpływu na budżet jest niepewność związana z oszacowaną liczebnością populacji docelowej.

Uwagi do zapisów załącznika do katalogu chemioterapii

Brak uwag.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną, 1 rekomendację pozytywną warunkową oraz 2 trwające oceny. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na fakt wykazania w badaniu klinicznym, że kabozantynib wydłuża czas przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu z placebo.

Uwagi dodatkowe

Nie dotyczy.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 2. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod EAN	• Cabometyx (kabozantynib), tab. powł., 60 mg, 30 szt., GTIN: 03582186003961, • Cabometyx (kabozantynib), tabl. powł., 40 mg, 30 szt., GTIN: 03582186003954, • Cabometyx (kabozantynib), tabl. powł., 20 mg, 30 szt., GTIN: 03582186003947.
Kod ATC	L01EX07
Droga podania	doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Kabozantynib jest małą cząsteczką, która hamuje liczne receptory kinaz tyrozynowych (RTK) związane ze wzrostem nowotworu i angiogenezą, patologiczną przebudową kości, opornością na leki i tworzeniem przerzutów nowotworu. Kabozantynib był badany w kierunku działania hamującego wobec szeregu kinaz i został zidentyfikowany jako inhibitor receptorów MET (białka receptorowego czynnika wzrostu hepatocytów) oraz VEGF (czynnika wzrostu śródbłónka naczyń). Ponadto kabozantynib hamuje inne kinazy tyrozynowe, w tym receptor GAS6 (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, receptor czynnika komórek macierzystych (KIT), TRKB, fms-podobną kinazę tyrozynową 3 (FLT3) i TIE-2.
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie dorosłych pacjentów z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi pozatrzustkowymi (epNET), u których doszło do progresji choroby po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej innej niż analogi somatostatyny oraz dorosłych pacjentów z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi trzustkowymi (pNET), którzy zakończyli leczenie terapią izotopową ukierunkowaną na receptory peptydowe (PRRT), sunitynibem i ewerolimusem, lub u których istnieją przeciwwskazania do zastosowania tych terapii.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	09.09.2016 r. (data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21.09.2021 r.); numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/16/1136/002, EU/1/16/1136/004 i EU/1/16/1136/006. Rozszerzenie wskazania do leczenia guzów neuroendokrynnych (NET): 23.07.2025 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<u>Rak nerkowokomórkowy (RCC)</u> Produkt leczniczy CABOMETYX w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego: – jako pierwsza linia leczenia dorosłych pacjentów z grupy pośredniego lub niekorzystnego ryzyka, – u dorosłych pacjentów, u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłónka naczyniowego (VEGF). Produkt leczniczy CABOMETYX w skojarzeniu z niwolumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u dorosłych pacjentów. <u>Rak wątrobowokomórkowy (HCC)</u> Produkt leczniczy CABOMETYX w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka wątrobowokomórkowego (HCC) u dorosłych uprzednio leczonych sorafenibem. <u>Zróżnicowany rak tarczycy (DTC)</u> Produkt leczniczy CABOMETYX 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. <u>Guzy neuroendokrynnne (NET)</u> Produkt leczniczy CABOMETYX jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi pozatrzustkowymi (epNET) i trzustkowymi (pNET), u których doszło do progresji choroby po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej innej niż analogi somatostatyny.
Status leku sierocego	nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>periodic safety update reports</i> , PSURs).

Źródło: ChPL Cabometyx https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/cabometyx-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 05.03.2026 r.]

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK (<https://ptok.pl/aktualne-zalecenia-i-standardy>);
- Polska Sieć Guzów Neuroendokrynnych/Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne, PSGN/PTE (<https://www.ptendo.org.pl/>);
- European Society for Medical Oncology, ESMO (<https://www.esmo.org/>);
- European Neuroendocrine Tumor Society, ENETS (<https://www.enets.org/>);
- American Society of Clinical Oncology, ASCO (<https://ascopubs.org/jco/special/guidelines>);
- National Comprehensive Cancer Network, NCCN (<https://www.nccn.org/>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 09.03.2026 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych po dacie rejestracji ocenianej interwencji (23.07.2025 r. rozszerzenie wskazania do NET EMA; 26.03.2025 r. rejestracja FDA⁶). Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej – wybrane fragmenty

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2025 Polska	Rakowiaki układu oddechowego Rekomendacje • Rakowiaki układu oddechowego rozpoznaje się na podstawie badania histologicznego materiału tkankowego (IV, A). • Leczeniem z wyboru jest doszczętne wycięcie (IV, A). • Stosowanie CHT, analogów somatostatyny i leczenia izotopowego powinno być indywidualizowane (IV, A). Skuteczność CHT w zaawansowanych rakowiakach płuc (szczególnie typowych) jest ograniczona. W atypowych rakowiakach można podjąć próbę zastosowania schematów z pochodnymi platyny lub temozolomidu. W typowych rakowiakach z powolną progresją, objawami hipersekreacji oraz potwierdzoną obecnością receptorów somatostatyny można zastosować jej analogi. W wybranych sytuacjach stosuje się także radioizotopową terapię ukierunkowaną na receptory somatostatyny lub ewerolimus (metody nieobjęte w Polsce refundacją). <u>Poziomy jakości dowodów naukowych:</u> IV - Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w praktyce klinicznej i/lub oparte na opiniach ekspertów <u>Kategorie rekomendacji:</u> A - wskazania jednoznacznie potwierdzone i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej
ASCO 2025 Stany Zjednoczone	Zespół rakowiaka (CS, ang. <i>Carcinoid Syndrome</i>) • U pacjentów z objawami zespołu rakowiaka (np. uderzenia gorąca, biegunka) należy zastosować analog somatostatyny o przedłużonym działaniu (SSA) jako leczenie pierwszego wyboru, po wykluczeniu innych przyczyn biegunki (Jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silna) Zespół rakowiaka oporny na leczenie (ang. <i>Refractory Carcinoid Syndrome</i>) • U pacjentów z opornym zespołem rakowiaka można rozważyć zwiększenie dawki lub częstotliwości SSA lub dodanie podskórnego SSA krótkodziałającego do dotychczasowej terapii długodziałającej (Jakość dowodów: niska; siła zalecenia: warunkowa) • Leki przeciwbiegunkowe (np. loperamid, difenoksylat) mogą być dodane do SSA, jeśli głównym objawem jest biegunka (Jakość dowodów: niska; siła zalecenia: warunkowa) • Telotristat etyl może być zaoferowany pacjentom z oporną biegunką niekontrolowaną SSA (Jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: warunkowa) • Ewerolimus badano w kontekście kontroli guza, a nie objawów, dlatego nie jest zalecany do leczenia objawowego zespołu rakowiaka (Jakość dowodów: niska; siła zalecenia: warunkowa) • PRRT zwykle stosuje się w przypadku progresji guza, ale może być też rozważone dla kontroli objawów opornego zespołu rakowiaka, jeśli wcześniejsze opcje (zwiększenie SSA, leczenie miejscowe, telotristat) były nieskuteczne (Jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: warunkowa) Czynnościowe NET trzustki (pNET) • Można zastosować chemioterapię, terapię celowaną lub PRRT w celu kontroli objawów u pacjentów z czynnościowymi pNET. Chemioterapia jest zwykle zarezerwowana dla pacjentów z dużą masą guza, chorobą postępującą lub wysokim stopniem złośliwości (Jakość dowodów: niska; siła zalecenia: warunkowa) Insulinoma

⁶ FDA approves cabozantinib for adults and pediatric patients 12 years of age and older with pNET and epNET <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-cabozantinib-adults-and-pediatric-patients-12-years-age-and-older-pnet-and-epnet> [dostęp: 09.03.2026 r.]

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	- W przypadku braku odpowiedzi na leczenie dietetyczne i wspomagające, można zastosować analogi somatostatyny (SSA) jako alternatywę dla leczenia zabiegowego, z uwzględnieniem obciążenia chorobą (Jakość dowodów: niska; siła zalecenia: warunkowa) - W przypadkach opornych na SSA można rozważyć ewerolimus (Jakość dowodów: niska; siła zalecenia: warunkowa) Gastrinoma (zespół Zollingera–Ellisona) - W celu kontroli nadmiernego wydzielania kwasu żołądkowego należy stosować wysokie dawki inhibitorów pompy protonowej (PPI) (Jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silna) - Oprócz PPI należy rozważyć zastosowanie SSA (Jakość dowodów: niska; siła zalecenia: warunkowa) Glukagonoma - SSA są leczeniem pierwszego wyboru w kontroli objawów glukagonomy (Jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silna) VIPoma - U pacjentów z ciężkim odwodnieniem należy wdrożyć nawodnienie dożylnie i wyrównanie elektrolitów (Jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silna) - SSA stanowią leczenie pierwszego wyboru biegunki związanej z VIPoma (Jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silna) - W przypadku biegunki odpornej na SSA można rozważyć kortykosteroidy (Jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: warunkowa) <i>Jakość dowodów:</i> <i>Wysoka - pewność, że prawdziwy efekt jest zbliżony do oszacowanego.</i> <i>Umiarkowana - umiarkowana pewność co do oszacowanego efektu: rzeczywisty efekt prawdopodobnie będzie zbliżony do oszacowanego, ale istnieje możliwość, że znacząco się różni.</i> <i>Niska - ograniczona pewność co do oszacowanego efektu: rzeczywisty efekt może być znacząco różny;</i> <i>Bardzo niska - brak pewności co do oszacowanego efektu: prawdziwy efekt prawdopodobnie będzie znacznie różnił się od oszacowanego.</i> <i>Siła rekomendacji:</i> <i>Silna, umiarkowana lub słaba: ocena ta odzwierciedla stopień, w jakim panel jest przekonany, że: pożądane efekty interwencji przeważają nad efektami niepożądanymi lub odwrotnie, w obrębie całej populacji pacjentów, dla których przeznaczone jest zalecenie. Czynniki decydujące o sile rekomendacji jest równowaga: korzyści i szkody, pewność dowodów, zaufanie do wartości i preferencji oraz wykorzystanie zasobów.</i>
NCCN 2025 Stany Zjednoczone	Guzy neuroendokrynne przewodu pokarmowego (dobrze zróżnicowane G1/G2) Preferowane schematy leczenia: - Kabozantynib (kategoria 1, jeśli wcześniejsze leczenie obejmowało ewerolimus lub ¹⁷⁷Lu-DOTATATE) - Ewerolimus (kategoria 1 dla guzów нефункционujących) - PRRT z użyciem ¹⁷⁷Lu-DOTATATE (jeśli SSTR-dodatni i występuje progresja podczas leczenia oktreotydem LAR/lanreotydem; kategoria 1 dla postępujących guzów środkowego odcinka jelita) - Leczenie pierwszej linii PRRT z ¹⁷⁷Lu-DOTATATE, jeśli SSTR-dodatni, Ki-67 ≤ 10% i klinicznie istotne obciążenie chorobą nowotworową - Oktreotyd LAR lub lanreotyd Schematy przydatne w pewnych okolicznościach: - W przypadku progresji podczas standardowych dawek SSA – rozważyć dawki powyżej standardowych: oktreotyd LAR lub lanreotyd (jeśli SSTR-dodatni) - Rozważyć radioterapię (RT) ± chemioterapię opartą na fluoropirymidynach u pacjentów z miejscowo zaawansowaną, nieresekcyjną chorobą (z wyłączeniem przerzutów do krezki jelita cienkiego) (NE-I) - Rozważyć chemioterapię cytotoksyczną, jeśli inne opcje nie są możliwe (wszystkie kategoria 3): leki przeciwnowotworowe, takie jak 5-fluorouracyl (5-FU), kapecytabina, dakarbazyna, oksaliplatyna i temozolomid mogą być stosowane u pacjentów z chorobą postępującą Przerzutowe guzy neuroendokrynne płuca i grasicy Preferowane schematy leczenia: - Kabozantynib (kategoria 1, po wcześniejszym leczeniu ewerolimusem) - Ewerolimus (kategoria 1 dla нефункциональных NET płuca) - Oktreotyd LAR lub lanreotyd (jeśli SSTR-pozytywny i/lub z objawami hormonalnymi) Schematy przydatne w pewnych okolicznościach: - Karboplatyna + etopozyd - Cisplatyna + etopozyd - PRRT z użyciem ¹⁷⁷Lu-DOTATATE (jeśli SSTR-pozytywny i progresja podczas SSA) - Temozolomid ± kapecytabina - W przypadku progresji mimo standardowych dawek SSA: rozważyć zwiększenie dawki oktreotydu LAR lub lanreotydu (jeśli SSTR-pozytywny i/lub objawy hormonalne) – kategoria 2B Guzy neuroendokrynne trzustki (dobrze zróżnicowane G1/G2)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Preferowane schematy leczenia: - Kabozantynib (kategoria 1, jeśli wcześniejsze leczenie obejmowało ewerolimus, ¹⁷⁷Lu-DOTATATE lub sunitynib) - Ewerolimus (kategoria 1 w przypadku choroby postępującej) - Sunitynib (kategoria 1 w przypadku choroby postępującej) - Oktreotyd LAR lub lanreotyd (jeśli SSTR-dodatni) - PRRT z ¹⁷⁷Lu-DOTATATE jako leczenie pierwszej linii (jeśli SSTR-dodatni, Ki-67 ≥10% i istotne klinicznie obciążenie guzem) - PRRT z ¹⁷⁷Lu-DOTATATE (jeśli SSTR-dodatni i występuje progresja podczas leczenia oktreotydem LAR lub lanreotydem) (NE-J) - Temozolomid + kapecytabina (preferowane, gdy konieczna jest odpowiedź guza w celu złagodzenia objawów lub cytoredukcji) Inne zalecane schematy: - Chemioterapia cytotoksyczna rozważana u pacjentów z dużymi, objawowymi i/lub postępującymi zmianami nowotworowymi, w tym: FOLFOX, CAPEOX Schematy przydatne w pewnych okolicznościach: - W przypadku progresji podczas standardowych dawek SSA – rozważyć dawki powyżej standardowych: oktreotyd LAR lub lanreotyd (jeśli SSTR-dodatni) - Oktreotyd LAR lub lanreotyd (jeśli SSTR-ujemny) - Rozważyć belzutifan u pacjentów z mutacją germinálną VHL i postępującym pNET - Rozważyć radioterapię (RT) ± chemioterapię opartą na fluoropirymidynach u pacjentów z miejscowo zaawansowaną, nieresekcyjną chorobą (z wyłączeniem przerzutów do krezki jelita cienkiego) (NE-I) Dobrze zróżnicowane guzy neuroendokryne (NET G3) Korzystne cechy biologiczne (np. stosunkowo niski Ki-67 <55%, wolny wzrost, dodatnie obrazowanie PET oparte na SSTR) Lokalnie zaawansowana/przerzutowa choroba (nieresekcyjna) z istotnym klinicznie obciążeniem guzem lub dowodami progresji choroby: - Udział w badaniu klinicznym (zalecane jako preferowane) - Kabozantynib - Chemioterapia (temozolomid ± kapecytabina, FOLFOX, CAPEOX, cisplatyna/etopozyd lub karboplatyna/etopozyd) - Ewerolimus - Oktreotyd LAR lub lanreotyd (jeśli SSTR-dodatni i/lub objawy hormonalne) - W przypadku progresji podczas standardowych dawek SSA – rozważyć zwiększenie dawki: oktreotyd LAR lub lanreotyd (kategoria 2B) - Pembrolizumab (jeśli MSI-H, dMMR lub TMB-H [≥10 mut/Mb]) - PRRT z ¹⁷⁷Lu-DOTATATE (jeśli SSTR-dodatni) (NE-J) - Sunitynib (tylko w przypadku guzów trzustki) - Rozważyć radioterapię (NE-I) ± chemioterapię opartą na fluoropirymidynach u pacjentów z miejscowo zaawansowaną, nieresekcyjną chorobą Niekorzystne cechy biologiczne (np. stosunkowo wysoki Ki-67 ≥55%, szybki wzrost, ujemne obrazowanie PET oparte na SSTR) Lokalnie ograniczona choroba (resekcyjna): - Udział w badaniu klinicznym (preferowany) - Chemioterapia neoadjuwantowa rozważana indywidualnie (np. gdy Ki-67 ≥55%) - Cisplatyna/etopozyd lub karboplatyna/etopozyd - Terapia oparta na oksaliplatynie (FOLFOX, CAPEOX) - Temozolomid ± kapecytabina Lokalnie zaawansowana/przerzutowa choroba: - Udział w badaniu klinicznym (preferowany) - Cisplatyna/etopozyd lub karboplatyna/etopozyd - Terapia oparta na irynotekanie (np. FOLFIRI, cisplatyna + irynotekan, FOLFIRINOX) - Terapia oparta na oksaliplatynie (np. FOLFOX, CAPEOX) - Pembrolizumab (jeśli MSI-H, dMMR lub TMB-H [≥10 mut/Mb]) - Temozolomid ± kapecytabina

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	- Niwolumab + ipilimumab (kategoria 2B) - Rozważyć radioterapię (RT) (NE-I) ± chemioterapię opartą na fluoropirymidynach w miejscowo zaawansowanej, nieresekcyjnej chorobie <i>Kategorie dowodów:</i> 1 – Dowody wysokiej jakości (≥1 randomizowane badanie fazy III lub wysokiej jakości metaanalizy), jednogłośnie konsensus NCCN (≥85% poparcia) co do zasadności stosowania interwencji. 2A – Dowody niższej jakości, jednogłośnie konsensus NCCN (≥85% poparcia) co do zasadności stosowania interwencji. 2B – Dowody niższej jakości, konsensus NCCN (≥50%, ale <85% poparcia) co do zasadności stosowania interwencji. 3 – Dowody dowolnej jakości, znaczna rozbieżność opinii NCCN co do zasadności stosowania interwencji. Wszystkie rekomendacje są kategorii 2A, chyba że zaznaczono inaczej.

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 4. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
Najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i> , BSC), które zdefiniowano jako stosowanie analogów somatostatyny (ang. <i>somatostatin analogues</i> , SSA), w tym: - oktreotydu, - lanreotydu.	TAK	Analogi somatostatyny (SSA) są uznawane za najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i>) u pacjentów z guzami neuroendokrynnymi. Stosowanie tych leków jest powszechną praktyką kliniczną, potwierdzoną w badaniach i wytycznych, pozwalającą na dalszą kontrolę objawów i spowolnienie progresji choroby. Oktreotyd i lanreotyd są refundowane ze środków publicznych. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 4.1 APD wnioskodawcy.	Wybór niepełny.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi oraz biorąc pod uwagę aktualną sytuacją refundacyjną w Polsce, w części populacji dorosłych pacjentów z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi pozatrzustkowymi (epNET) możliwy do zastosowania jest również ¹⁷⁷Lu-DOTATATE oraz chemioterapia. Wnioskowane wskazanie obejmuje chorych, u których doszło do progresji choroby po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej innej niż analogi somatostatyny – nie sprecyzowano jaka terapia powinna być uprzednio stosowana. Ponadto, również w populacji pNET zgodnej z przedmiotowym wnioskiem, chemioterapia jest możliwa do zastosowania.

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 5. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	- Dorośli pacjenci z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi (epNET), u których doszło do progresji choroby po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej innej niż analogi somatostatyny oraz - Dorośli pacjenci z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi trzustkowymi (pNET), którzy zakończyli leczenie terapią izotopową ukierunkowaną na receptory peptydowe (PRRT), sunitynibem i ewerolimusem, lub u których istnieją przeciwwskazania do zastosowania tych terapii.	Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku (m.in. pacjenci stosujący pierwszą linię leczenia). Badania na zdrowych ochotnikach.	Brak uwag.
Interwencja	Kabozantynib (Cabometyx)	Preparat Cabometyx podawany w innych dawkach niż zarejestrowana. Preparat Cabometyx podawany w schemacie z inną terapią niż analogi somatostatyny.	Brak uwag.
Komparatory	Najlepsze leczenie wspomagające (BSC, ang. <i>best supportive care</i>)	Komparatory podawane w innych dawkach niż zarejestrowane. Komparatory podawane w schemacie z inną terapią niż analogi somatostatyny.	Brak uwag.
Punkty końcowe	Skuteczność: - przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. <i>progression free survival</i>) - obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, ang. <i>objective response rate</i>) - przeżycie całkowite (OS, ang. <i>overall survival</i>) Jakość życia Bezpieczeństwo: - zdarzenia niepożądane.	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	Badania randomizowane z grupą kontrolną. Badania z grupą kontrolną (jeśli brak jest badań randomizowanych). Badania jednoramienne (tylko w zakresie poszerzenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa). Analizy <i>post-hoc</i> , które dostarczają dodatkowych informacji dotyczących wnioskowanej populacji.	Opisy przypadków. Odpowiedzi/komentarze na badania. Badania pogładowe. Badania retrospektywne. Badania opublikowane jedynie w formie abstraktu konferencyjnego (brak pełnej publikacji z wynikami badania). Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu. Abstrakty konferencyjne badań włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełno tekstowych (dane z publikacji pełno tekstowe traktowano jako nadrzędne). Analizy <i>post hoc</i> , które nie dostarczają dodatkowych informacji dotyczących wnioskowanej populacji/analizy <i>post-hoc</i> badań niewłączonych do przeglądu/analizy <i>post-hoc</i> subpopulacji, które nie odpowiadają wnioskowanej populacji.	Brak uwag.

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- 1 badanie pierwotne z randomizacją porównujące kabozantynib z placebo (*CABINET*),
- 2 przeglądy systematyczne (*Taboada 2024* oraz *Xue 2025*) zidentyfikowane w toku przeszukiwania baz danych oraz 2 opracowania wtórne (*NICE 2025* oraz *CADTH 2025*) zidentyfikowane w trakcie przeglądu stron agencji HTA.

Dodatkowo, wnioskodawca dostarczył jedną pracę z zakresu efektywności praktycznej, dla której zidentyfikowano aktualizację (*Schnell 2024*; abstrakt konferencyjny).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne z zastosowaniem haseł dotyczących przedmiotowej populacji, wnioskowanej interwencji i komparatorów przyjętych w analizach. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 08.03.2026 r.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji nie odnaleźli innych badań spełniających kryteria włączenia do analizy.

Tabela 6. Skrócowa charakterystyka randomizowanych badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
CABINET (NCT03375320) Publikacja <i>Chan 2025</i> <u>Źródło finansowania:</u> National Cancer Institute	- wieloośrodkowe, - fazy III, - dwuramienne, - randomizowane (2:1), - kontrolowane placebo, - podwójnie zaślepione, - hipoteza: <i>superiority</i> , - okres obserwacji: 60 miesięcy.	<u>Interwencja:</u> kabozantynib w dawce 60 mg raz dziennie w każdym 28-dniowym cyklu. <u>Komparator:</u> placebo. <u>Liczba pacjentów:</u> 298. pNET Interwencja: 64. Komparator: 31. epNET Interwencja: 134. Komparator: 69.	<u>Wybrane kryteria włączenia:</u> • wiek od 18 lub więcej; • histologicznie potwierdzony, miejscowo zaawansowany lub przerzutowy, dobrze lub umiarkowanie zróżnicowany guz neuroendokrynnego pochodzenia pozatrzustkowego lub trzustkowego oraz stopniem zaawansowania guza według Światowej Organizacji Zdrowia od 1 do 3;	<u>Pierwszorzędowy:</u> • przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS). <u>Pozostałe (wybrane):</u> • przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS), • wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ang.

			• postęp choroby zgodnie z kryteriami RECIST 1.1, w ciągu 12 miesięcy przed włączeniem do badania oraz uzyskali wynik stanu sprawności od 0 do 2 według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>; • pacjenci po wcześniejszej terapii dotatą Lu-177 lub ewerolimusem u pacjentów z pozatrzustkowymi guzami neuroendokrynnymi (z wyłączeniem guzów neuroendokrynnych płuc), ewerolimusem w przypadku guzów neuroendokrynnych płuc oraz dotatą Lu-177, ewerolimusem lub sunitynibem w przypadku guzów neuroendokrynnych trzustki; • kontynuacja leczenia analogami somatostatyny była dozwolona, jeżeli dawka była stabilna przez co najmniej 2 miesiące przed włączeniem do badania.	<i>objective response ratio, ORR</i>), • jakość życia według kwestionariusza EORTC QLQ-C30, • zdarzenia niepożądane.
--	--	--	--	--

Szczegółowy opis wskazanego w tabeli badania znajduje się w rozdziale 3.4 oraz aneksach 5-9. AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 3.2 i 3.3 AKL wnioskodawcy.

4.1.1.2. Ocena badań

Poprawność przeglądu systematycznego

Wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie w bazach Medline, Embase, Cochrane Library. Korzystano także m.in. z referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych. Zakres jest zgodny z wytycznymi Agencji.

W strategii wyszukiwania zastosowano odpowiednią kombinację słów kluczowych i deskryptorów MeSH/Emtree. Połączenia logiczne były prawidłowe.

Ocena jakości badań

Wnioskodawca zastosował narzędzie Cochrane Risk of Bias 2.0 dla badań RCT. Porównanie oceny ryzyka błędu systematycznego Agencji z oceną wnioskodawcy dla badań pierwotnych włączonych do analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2 – badanie CABINET

Oceniana domena	Wnioskodawca		AOTMiT	
	Ryzyko oceniono jako			
	PFS, ORR, AE, AE ≥ 3. stopnia	OS	PFS, ORR, AE, AE ≥ 3. stopnia	OS
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	niskie	niskie	niskie	niskie
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	niskie	pewne zastrzeżenia	niskie	pewne zastrzeżenia
Brakujące dane o wynikach	niskie	niskie	niskie	niskie
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	niskie	niskie	niskie	niskie
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	niskie	niskie	niskie	niskie
Ogólne ryzyko błędu	niskie	pewne zastrzeżenia	niskie	pewne zastrzeżenia

Źródło: opracowanie własne Agencji, AKL wnioskodawcy s. 29, 91-92.

W przypadku opracowań wtórnych wykorzystano skale AMSTAR 2. Jakość dwóch spośród włączonych do analizy badań (*Taboada 2024*, *Xue 2025*) oceniono jako krytycznie niska, a dwóch (*NICE 2025* oraz *CADTH 2025*) jako niska. Szczegóły oceny jakości badań pierwotnych oraz wtórnych przedstawiono w Aneksie 10 oraz 11 AKL wnioskodawcy.

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

Analizę kliniczną oparto o wyniki jednego randomizowanego zaślepionego badania kontrolowanego placebo (CABINET) w który kabozantynib porównano z placebo. Wnioskodawca nie przeprowadził porównań pośrednich z pozostałymi technologiami opcjonalnymi.

W badaniu CABINET dopuszczony był cross-over pacjentów do grupy leczonej kabozantynibem. Wyniki skuteczności klinicznej uwzględniającej korektę cross-over przedstawiono wyłącznie dla przeżycia całkowitego.

Z wyjątkiem jednego abstraktu konferencyjnego, nie odnaleziono badań z rzeczywistej praktyki klinicznej dotyczących wnioskowanej interwencji w przedmiotowej populacji pacjentów.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

Skuteczność stosowania kabozantynibu w porównaniu z placebo oceniono na podstawie badania CABINET. Wyniki przedstawiono z podziałem na lokalizację guza, tj. guzy o lokalizacji trzustkowej (pNET) oraz guzy o lokalizacji pozatrzustkowej (epNET).

W zakresie przeżycia wolnego od progresji różnica w wynikach pomiędzy ramionami badania była istotna statystycznie (na korzyść kabozantynibu) zarówno w populacji pNET, jak i epNET. Z kolei w zakresie przeżycia całkowitego w obu subpopulacjach nie wykazano istotnych statystycznie różnic w wynikach pomiędzy grupą przyjmującą kabozantynib i komparatorem. Dodatkowo, ze względu na fakt, że projekt badania zezwalał na przejście pacjentów z grupy placebo na leczenie wnioskowaną interwencją w momencie progresji choroby, wnioskodawca przedstawił także wyniki dotyczące przeżycia całkowitego z uwzględnieniem korekty crossover metodą IPCW (ang. *Inverse Probability of Censoring Weighting*).

Tabela 8. Wyniki analizy przeżycia

Populacja	Badanie (źródło)	Okres obserwacji, mediana [mies.]	Interwencja		Komparator		Iloraz HR (95% CI)
			n/N	Mediana (95% CI) [mies.]	n/N	Mediana (95% CI) [mies.]	
Przeżycie wolne od progresji, ocena BICR							
pNET	CABINET (Chan 2025)	13,8	32/64	13,8 (9,2; 18,5)	25/31	4,4 (3,0; 5,9)	0,23 (0,12; 0,42)
epNET		10,2	71/134	8,4 (7,6; 12,7)	40/69	3,9 (3,0; 5,7)	0,38 (0,25; 0,59)
Przeżycie wolne od progresji, ocena badacza							
pNET	CABINET (Chan 2025)	13,8	39/64	10,9 (8,5; 14,2)	24/31	3,0 (2,9; 5,9)	0,29 (0,16; 0,52)
epNET		10,2	86/134	8,3 (5,9; 11,1)	51/69	3,2 (3,0; 5,6)	0,46 (0,32; 0,66)
Przeżycie całkowite							
pNET	CABINET (Chan 2025)	13,8	21/64	40,0 (31,3; NE)	11/31	31,1 (23,4; NE)	0,95 (0,45; 2,00)*
epNET		10,2	60/134	21,9 (18,8; 30,4)	37/69	19,7 (14,2; 30,0)	0,86 (0,56; 1,31)*
Przeżycie całkowite, z uwzględnieniem korekty crossover							
pNET	CABINET	-					0,74 (0,36; 1,52)*

epNET	(dane dostarczone przez wnioskodawcę)	-	0,65 (0,39; 1,07)*
-------	---------------------------------------	---	--------------------

*brak danych dotyczących wartości p.

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), epNET – guzy neuroendokrynne pozatrzustkowe (ang. *extra-pancreatic neuroendocrine tumors*), HR- ryzyko względne (ang. *hazard ratio*), NE – niemożliwe do oszacowania (ang. *not estimable*), pNET – guzy neuroendokrynne trzustki (ang. *pancreatic neuroendocrine tumors*)

Źródło: AKL wnioskodawcy, s. 33, 41, publikacja Chan 2025 oraz suplement do publikacji.

W obu kohortach, odsetek pacjentów z odpowiedzią obiektywną był istotnie statystycznie wyższy w ramieniu kabozantynibu w porównaniu do ramienia placebo. Istotną statystycznie różnicę w wynikach pomiędzy grupami wykazano także w przypadku wskaźnika kontroli choroby.

Tabela 9. Wyniki w zakresie odpowiedzi na leczenie

Punkt końcowy	Populacja	Interwencja	Komparator	OR (95% CI)	RD (95% CI)
		n/N (%)	n/N (%)		
ORR	pNET	12/64 (18,8)	0/31 (0,0)	15,00 (0,86; 262,20)	0,19 (0,08; 0,29) NNTB = 5,33 (3,42; 12,12)
	epNET	7/134 (5,2)	0/69 (0,0)	8,18 (0,46; 145,31)	0,05 (0,01; 0,10) NNTB = 19,14 (10,46; 112,95)
PR	pNET	12/64 (18,8)	0/31 (0,0)	15,00 (0,86; 262,20)	0,19 (0,08; 0,29) NNTB = 5,33 (3,42; 12,12)
	epNET	7/134 (5,2)	0/69 (0,0)	8,18 (0,46; 145,31)	0,05 (0,01; 0,10) NNTB = 19,14 (10,46; 112,95)
SD	pNET	39/64 (60,9)	17/31 (54,8)	1,28 (0,54; 3,06)	0,06 (-0,15; 0,27)
	epNET	87/134 (64,9)	37/69 (53,6)	1,60 (0,89; 2,89)	0,11 (-0,03; 0,26)
PD	pNET	5/64 (7,8)	12/31 (38,7)	0,13 (0,04; 0,43)	-0,31 (-0,49; -0,13) NNTB = 3,24 (2,03; 7,98)
	epNET	15/134 (11,2)	24/69 (34,8)	0,24 (0,11; 0,49)	-0,24 (-0,36; -0,11) NNTB = 4,24 (2,78; 8,97)
DCR	pNET	51/64 (79,7)	17/31 (54,8)	3,23 (1,27; 8,22)	0,25 (0,05; 0,45) NNTB = 4,02 (2,22; 21,06)
	epNET	94/134 (70,1)	37/69 (53,6)	2,03 (1,11; 3,71)	0,17 (0,02; 0,31) NNTB = 6,05 (3,27; 41,03)
Odsetek pacjentów z redukcją wielkości guza	pNET	45/56 (80,4)	7/29 (24,1)	12,86 (4,38; 37,71)	0,56 (0,37; 0,75) NNTB = 1,78 (1,33; 2,67)
	epNET	74/111 (66,7)	18/62 (29,0)	4,89 (2,49; 9,61)	0,38 (0,23; 0,52) NNTB = 2,66 (1,93; 4,29)

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), DCR – wskaźnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*), epNET – guzy neuroendokrynne pozatrzustkowe (ang. *extra-pancreatic neuroendocrine tumors*), NNTB - liczba pacjentów potrzebna do uzyskania dodatkowego korzystnego wyniku (ang. *number needed to treat for an additional beneficial outcome*), NNTB - liczba pacjentów potrzebna do uzyskania dodatkowego niekorzystnego wyniku (ang. *number needed to treat for an additional harmful outcome*), OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*), ORR – odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*), PD – progresja choroby (ang. *progression disease*), pNET – guzy neuroendokrynne trzustki (ang. *pancreatic neuroendocrine tumors*), PR - odpowiedź częściowa (ang. *partial response*), RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*)

Źródło: AKL wnioskodawcy, s. 36, 43.

Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 była stabilna w czasie i porównywalna w obu ramionach badania, zarówno w populacji pNET, jak i populacji epNET. W zakresie wyników mierzonych kwestionariuszem PGIC (ang. *Patient Global Impression of Change*), pacjenci otrzymujący wnioskowaną interwencję, istotnie statystycznie częściej zgłaszali poprawę ogólnego stanu zdrowia w porównaniu do pacjentów z ramienia placebo, zarówno w populacji pNET, jak i populacji epNET.

Rzeczywista praktyka kliniczna

Wnioskodawca zidentyfikował jeden abstrakt konferencyjny, w którym przedstawiono wyniki efektywności wnioskowanej technologii w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Badanie obejmowało 11 pacjentów. Mediana PFS wynosiła 2,8 miesiąca, a mediana OS – 24,5 miesiąca. Dziewięciu pacjentów doświadczyło

progresji, a dwóch zmarło wkrótce po podaniu leku. Wskazano także, że dwóch pacjentów musiało przerwać terapię z powodu toksyczności, a trzech wymagało redukcji dawki.

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania kabozantynibu w porównaniu z placebo oceniono na podstawie badania CABINET. Ze względu na heterogeniczność w zakresie analizy bezpieczeństwa odstąpiono od przedstawienia szczegółowych statystyk opisowych. Mediana czasu leczenia w kohorcie epNET wynosiła 5,5 miesiąca (zakres: 0,2; 32,4) i 2,8 miesiąca (zakres: 0,6; 21,4) odpowiednio w ramieniu interwencji i komparatora. Z kolei w kohorcie pNET mediana czasu leczenia w ramieniu kabozantynibu wyniosła 8,3 miesiąca (zakres: 0,5; 39,6), a w ramieniu placebo 2,9 miesiąca (zakres: 0,5; 11,2).

Tabela 10. Podsumowanie analizy bezpieczeństwa

	pNET		epNET	
	CAB	PBO	CAB	PBO
Jakiegokolwiek AE prawdopodobnie związane z leczeniem, n/N (%)	62/63 (98,4)	26/31 (83,9)	130/132 (98,5)	55/67 (82,1)
Zmęczenie	47/63 (74,6)	10/31 (32,3)	82/132 (62,1)	28/67 (41,8)
Biegunka	37/63 (58,7)	4/31 (12,9)	74/132 (56,1)	20/67 (29,9)
Zwiększenie aktywności AST	40/63 (63,5)	9/31 (29,0)	86/132 (65,2)	12/67 (17,9)
Zwiększenie aktywności ALT	39/63 (61,9)	9/31 (29,0)	77/132 (58,3)	9/67 (13,4)
Nadciśnienie tętnicze	36/63 (57,1)	7/31 (22,6)	70/132 (53,0)	13/67 (19,4)
Małopłytkowość	21/63 (33,3)	3/31 (9,7)	62/132 (47,0)	5/67 (7,5)
Nudności	24/63 (38,1)	7/31 (22,6)	46/132 (34,8)	10/67 (14,9)
Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	30/63 (47,6)	1/31 (3,2)	48/132 (36,4)	6/67 (9,0)
Zespół ręka-stopą	28/63 (44,4)	4/31 (12,9)	48/132 (36,4)	5/67 (7,5)
Brak łaknienia	13/63 (20,6)	3/31 (9,7)	40/132 (30,3)	6/67 (9,0)
Zaburzenia smaku	19/63 (30,2)	3/31 (9,7)	45/132 (34,1)	1/67 (1,5)
Neutropenia	17/63 (27,0)	2/31 (6,5)	40/132 (30,3)	2/67 (3,0)
Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej	13/63 (20,6)	3/31 (9,7)	-	-
Wymioty	13/63 (20,6)	3/31 (9,7)	-	-
Hipofosfatemia	13/63 (20,6)	2/31 (6,5)	-	-
Leukopenia	-	-	46/132 (34,8)	2/67 (3,0)
Anemia	-	-	28/132 (21,2)	8/67 (11,9)
Limfopenia	-	-	31/132 (23,5)	6/67 (9,0)
Niedoczynność tarczycy	-	-	36/132 (27,3)	1/67 (1,5)
Wysypka plamisto-grudkowa	-	-	30/132 (22,7)	2/67 (3,0)
Utrata masy ciała	-	-	28/132 (21,2)	2/67 (3,0)
Jakiegokolwiek AE prawdopodobnie związane z leczeniem stopnia 3. - 5., n/N (%)	41/65 (65,1)	7/31 (22,6)	82/132 (62,1)	18/67 (26,9)
Zmęczenie	7/63 (11,1)	1/31 (3,2)	17/132 (12,9)	5/67 (7,5)
Biegunka	-	-	14/132 (10,6)	3/67 (4,5)
Nadciśnienie tętnicze	14/63 (22,2)	3/31 (9,7)	28/132 (21,2)	2/67 (3,0)
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	7/63 (11,1)	0/31 (0,0)	-	-

AST – aminotransferaza asparaginianowa (ang. *aspartate aminotransferase*); ALT – aminotransferaza alaninowa (ang. *alanine aminotransferase*); CAB – kabozantynib, epNET – guzy neuroendokrynne pozatrzustkowe, PBO – placebo, pNET – guzy neuroendokrynne trzustkowe

Źródło: AKL wnioskodawcy, s. 39-40, 46-47, publikacja Chan 2025. W tabeli przedstawiono zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u $\geq 20\%$ pacjentów w grupie leku kabozantynib (dla wszystkich stopni nasilenia) oraz zdarzenia niepożądane stopnia 3. – 5. występujące u $\geq 10\%$ pacjentów w grupie leku kabozantynib.

W populacji epNET odsetek pacjentów, którzy przerwali stosowanie leku kabozantynib lub placebo z powodu zdarzeń niepożądanych, wynosił odpowiednio 31% w grupie leku kabozantynib oraz 15% w grupie placebo.

Z kolei w przypadku populacji pNET stosowanie kabozantynibu z powodu AE przerwało 20% pacjentów, a w ramieniu placebo żaden pacjent nie przerwał leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

Profil zgłaszanych w przeszukanych bazach działań niepożądanych jest podobny do profilu zdarzeń niepożądanych przedstawionych w badaniu rejestracyjnym.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA).

Porównywane interwencje

Terapię z zastosowaniem Cabometyxu (kabozantynib) wraz z najlepszym leczeniem wspomagającym (ang. *best supportive care*, BSC) porównano ze stosowaniem samego najlepszego leczenia wspomagającego.

Populacja docelowa

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi pozatrzustkowymi (epNET), u których doszło do progresji choroby po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej innej niż analogi somatostatyny oraz dorośli pacjenci z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi trzustkowymi (pNET), którzy zakończyli leczenie terapią izotopową ukierunkowaną na receptory peptydowe (PRRT), sunitynibem i ewerolimusem, lub u których istnieją przeciwwskazania do zastosowania tych terapii.

Perspektywa

Analizy przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent). Wyniki obu analiz uznano za tożsame.

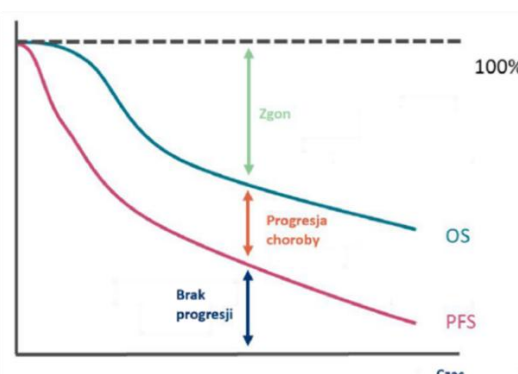
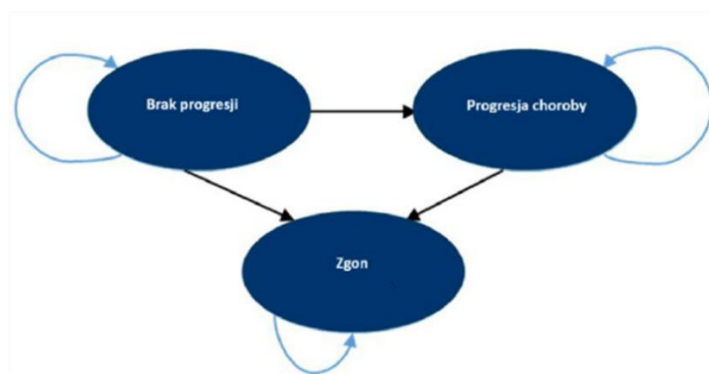
Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 100-letni horyzont czasowy (dożywotni).

Model

W analizie wykorzystano model przeżycia z podziałem na stany (ang. *Partitioned-Survival Model*, PSM), który dostosowano do warunków polskich. W modelu uwzględniono trzy, wzajemnie wykluczające się, stany zdrowia:

- stan bez progresji (ang. *progression-free*, PF),
- progresja choroby (ang. *progressed disease*, PD),
- zgon (ang. *death*).



Rysunek 1. Struktura modelu wnioskodawcy

Źródło: AE wnioskodawcy s. 14.

Model ekonomiczny został opracowany w programie MS Excel. W modelu przyjęto 4-tygodniowy cykl oraz uwzględniono korektę połowy cyklu.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Głównym źródłem danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa kabozantynibu i najlepszego leczenia wspomagającego było badanie CABINET. Wykorzystano dane w zakresie przeżycia całkowitego (OS), przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz czasu do zakończenia leczenia (ang. *time to treatment discontinuation*, TTD), a także dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty leków (kabozantynib i BSC),
- koszty kolejnych linii leczenia,
- koszty podania leczenia,
- koszty monitorowania leczenia,
- koszty opieki terminalnej,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Użyteczności stanów zdrowia

Użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w modelu wnioskodawcy określono na podstawie danych raportowanych w badaniu CABINET w zakresie kwestionariusza EORTC QLQ-C30, które następnie mapowano na indeks EQ-5D. Ze względu na bardzo ograniczoną liczbę obserwacji dla stanu zdrowia po progresji, w analizie podstawowej wykorzystano wartości pochodzące z publikacji *Swinburn 2012*. W analizie uwzględniono również spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych oraz korektę użyteczności o wiek pacjentów. Wartości użyteczności związane z wiekiem i płcią przyjęto z polskiej populacji.

Tabela 11. Wartości użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w analizie podstawowej modelu wnioskodawcy

Stan zdrowia	Wartość użyteczności (SE)	
	pNET	epNET
PF	0,819 (0,01)	0,731 (0,02)
PD	0,650 (0,13)	0,580 (0,12)

epNET – guzy neuroendokrynne pozatrzustkowe (ang. *extra-pancreatic neuroendocrine tumors*), PD - progresja choroby (ang. *progressed disease*), PF - stan bez progresji (ang. *progression-free*), pNET – guzy neuroendokrynne trzustki (ang. *pancreatic neuroendocrine tumors*), SE – błąd standardowy (ang. *standard error*)

Źródło: AE wnioskodawcy, s. 40.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 12. Wyniki analizy podstawowej, populacja pNET

Parametr	Kabozantynib + BSC	BSC
Efekt [QALY]	3,06	2,23
Efekt inkrementalny [QALY]		0,83
Bez RSS		
Koszt leczenia [PLN]	346 074	82 211
Koszt inkrementalny [PLN]		263 863
ICUR [PLN/QALY]		317 955
RSS		
Koszt leczenia [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]		
ICUR [PLN/QALY]		

Źródło: AE wnioskodawcy, s. 63.

Tabela 13. Wyniki analizy podstawowej, populacja epNET

Parametr	Kabozantynib + BSC	BSC
Efekt [QALY]	1,82	1,12
Efekt inkrementalny [QALY]		0,70
Bez RSS		
Koszt leczenia [PLN]	244 150	68 135
Koszt inkrementalny [PLN]		176 015
ICUR [PLN/QALY]		252 660
RSS		
Koszt leczenia [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]		
ICUR [PLN/QALY]		

Źródło: AE wnioskodawcy, s. 71-72.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, zarówno w populacji pacjentów z pNET, jak i populacji epNET, stosowanie kabozantynibu + BSC w miejsce BSC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania kabozantynib + BSC vs BSC wyniósł ok. [] PLN/QALY i ok. [] PLN/QALY odpowiednio dla populacji pNET i epNET (z uwzględnieniem RSS). Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności⁷ o którym mowa w ustawie o refundacji.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu⁸, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [] PLN i [] PLN

⁷ 244 821 PLN

⁸ 244 821 PLN

(z RSS) odpowiednio dla populacji pNET oraz epNET. Oszacowane wartości progowe są [REDACTED] od wnioskowanej ceny zbytu netto. Wyznaczone progowe CZN są równe dla wszystkich wnioskowanych prezentacji leku.

Tabela 14. Wyniki analizy progowej wnioskodawcy dla porównania z BSC

	RSS	Bez RSS
pNET		
Cena zbytu netto [PLN]	[REDACTED]	14 668
epNET		
Cena zbytu netto [PLN]	[REDACTED]	18 835

Źródło: AE wnioskodawcy, s. 63-64, 71-72.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości przeprowadził scenariuszową analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

Scenariuszowa analiza wrażliwości

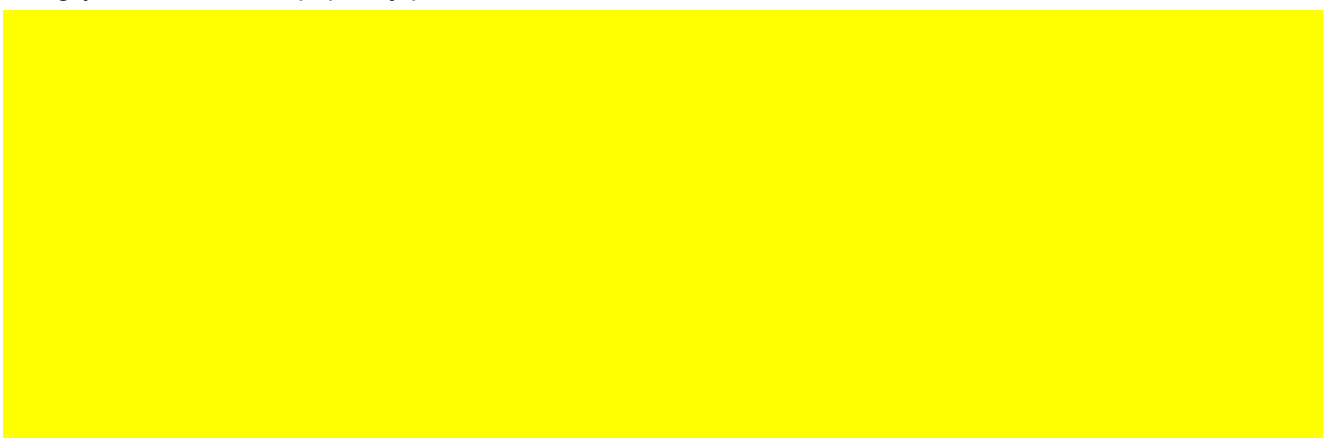
Zgodnie z analizą wrażliwości przeprowadzoną przez wnioskodawcę, największy wpływ na wyniki analizy, zarówno w populacji pNET, jak i populacji epNET, miały:

- czas leczenia,
- metody modelowania skuteczności w ramieniu placebo + BSC,
- horyzont czasowy.



Probabilistyczna analiza wrażliwości

Prawdopodobieństwo osiągnięcia efektywności kosztowej, uwzględniając RSS, wyniosło 70% w przypadku uwzględnienia RSS, dla populacji pNET.



Rysunek 2. (A) Wykres rozrzutu dla probabilistycznej analizy wrażliwości (B) CTCEA, z RSS, pNET

Źródło: AE wnioskodawcy, s. 70.

Prawdopodobieństwo osiągnięcia efektywności kosztowej, uwzględniając RSS, wyniosło 86% w przypadku uwzględnienia RSS, dla populacji epNET.



Rysunek 3. (A) Wykres rozrzutu dla probabilistycznej analizy wrażliwości (B) CTCEA, z RSS, epNET

Źródło: AE wnioskodawcy, s. 78.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 15. 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?	?	Poruszono w rozdziale Error! Reference source not found. niniejszego opracowania.
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	Przyjęto 100-letni horyzont czasowy (dożywotni).
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	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono scenariuszową analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

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

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

Do ograniczeń przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy ekonomicznej należą:

- Oparcie modelu na jednym badaniu klinicznym CABINET ogranicza możliwość oceny heterogeniczności efektów leczenia i potwierdzenia wyników w innych badaniach,

- Konieczność ekstrapolacji danych dotyczących OS, PFS i TTD, wynikająca z ograniczonego czasu obserwacji w badaniu CABINET, wiąże się z niepewnością zależną od wyboru modeli parametrycznych,
- Przyjęcie założenia o identycznym wykorzystaniu zasobów diagnostycznych w ramieniu kabozantynibu i BSC może nie odzwierciedlać różnic wynikających z toksyczności leczenia,
- Uprozczone podejście do kosztów kolejnych linii leczenia, obejmujące wyłącznie koszty leków i ich podania bez kosztów monitorowania, wykorzystania zasobów medycznych oraz leczenia działań niepożądanych, mogło prowadzić do niedoszacowania kosztów po progresji.
- Struktura modelu ograniczona do trzech stanów zdrowia (PFS, PD, zgon) upraszcza rzeczywisty przebieg choroby, który może obejmować wielokrotne okresy stabilizacji i progresji, jednak takie podejście jest zgodne ze standardowymi modelami stosowanymi w analizach onkologicznych.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

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

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

Struktura modelu

Model oparto o założenia i strukturę modelu ekonomicznego, które przedstawiono w rozdziale **Error! Reference source not found.** AWA.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi pozatrzustkowymi (epNET), u których doszło do progresji choroby po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej innej niż analogi somatostatyny oraz dorośli pacjenci z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi trzustkowymi (pNET), którzy zakończyli leczenie terapią izotopową ukierunkowaną na receptory peptydowe (PRRT), sunitynibem i ewerolimusem, lub u których istnieją przeciwwskazania do zastosowania tych terapii.

Udziały w rynku

W wariantcie podstawowym modelu założono, że kabozantynib przejmie 100% udziałów rynkowych w trzecim cyklu leczenia.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów tożsame z przyjętymi w analizie ekonomicznej.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania wnioskodawcy dotyczące liczebności populacji.

Tabela 16. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (zakres min/max)	II rok (zakres min/max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	511 (405 - 625)	525 (419 - 641)
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	1 737	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Źródło: BIA wnioskodawcy, s. 17-18.

Tabela poniżej przedstawia wyniki analizy wpływu na budżet przeprowadzonej przez wnioskodawcę.

Tabela 17. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	0	0	0	0
Koszty pozostałe	15 362 343	27 668 826	12 367 650	23 237 708
Koszty sumaryczne	15 362 343	27 668 826	12 367 650	23 237 708
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku	24 806 135	40 530 644		
Koszty pozostałe	14 204 923	28 352 676		
Koszty sumaryczne	39 011 058	68 883 320		
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	24 806 135	40 530 644		
Koszty pozostałe	-1 157 420	683 850		
Koszty sumaryczne	23 648 715	41 214 494		

Źródło: BIA wnioskodawcy, s. 36-38.

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił wyniki analizy wartości skrajnych. Szczegóły dotyczące wydatków inkrementalnych w wariancie minimalnym oraz maksymalnym przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariancie minimalnym oraz maksymalnym

Wariant	Koszty inkrementalne [PLN]			
	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Minimalny	15 261 914	33 305 352		
Maksymalny	32 892 205	48 410 434		

Źródło: BIA wnioskodawcy, s. 38-42.

Wnioskodawca wykonał także analizę wrażliwości, w której uwzględniono czas leczenia odpowiadający okresowi przeżycia wolnego od progresji. Uwzględnienie tego parametru skutkuje zwiększeniem całkowitych wydatków o około 25%-26% w 1. roku analizy oraz o około 41%-42% w 2. roku analizy, w porównaniu z wynikami analizy podstawowej.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 19. 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	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
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	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	-

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

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

W ramach walidacji wewnętrznej dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego analitycy Agencji zweryfikowali, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Sprawdzono również czy wartości wejściowe w arkuszu są zgodne z wartościami zawartymi w opisie BIA wnioskodawcy. W wyniku tak przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy.

Należy zaznaczyć, że analizę wpływu na budżet oparto o założenia i strukturę modelu ekonomicznego. W konsekwencji, wszystkie ograniczenia analizy ekonomicznej są również ograniczeniami analizy wpływu na budżet.

Głównym ograniczeniem analizy wpływu na budżet jest niepewność związana z oszacowaną liczebnością populacji docelowej.

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

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

7. Uwagi do zapisów załącznika do katalogu chemioterapii

Brak uwag.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Cabometyx (kabozantynib) we wskazaniu: w leczeniu guzów neuroendokrynnych pozatrzustkowych i trzustkowych, 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/>;
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Australia - <https://www.health.gov.au/> oraz <https://www.pbs.gov.au/pbs/home>;
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/> oraz <https://www.g-ba.de/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 05.03.2026 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Cabometyx, *cabozantinib*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną, 1 rekomendację pozytywną warunkową oraz 2 trwające oceny. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na fakt wykazania w badaniu klinicznym, że kabozantynib wydłuża czas przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu z placebo. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 20. Rekomendacje refundacyjne dla Cabometyx

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
NICE 2025	Kabozantynib w leczeniu zaawansowanych guzów neuroendokrynnych, które uległy progresji po leczeniu systemowym.	W trakcie. <u>Planowana data wydania rekomendacji:</u> do potwierdzenia.
SMC 2026	Leczenie dorosłych pacjentów z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi pozatrzustkowymi (epNET) i trzustkowymi (pNET), u których doszło do progresji choroby po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej innej niż analogi somatostatyny.	W trakcie. <u>Planowana data wydania rekomendacji:</u> do potwierdzenia.
CDA-AMC 2025	Leczenie dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanymi lub przerzutowymi pozatrzustkowymi bądź trzustkowymi guzami neuroendokrynnymi, którzy otrzymali co najmniej jedno wcześniejsze leczenie.	Pozytywna warunkowa FMEC rekomenduje refundację kabozantynibu dla dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanymi lub przerzutowymi pozatrzustkowymi bądź trzustkowymi guzami neuroendokrynnymi, którzy otrzymali co najmniej jedno wcześniejsze leczenie, pod warunkiem, że: • guz ma stopień złośliwości 1-3 wg klasyfikacji WHO; • istnieje histologiczne potwierdzenie guza neuroendokrynnego trzustki, przewodu pokarmowego, płuca, grasicy, innego lub o nieznanym ognisku pierwotnym; • wystąpiła progresja choroby lub nieakceptowalne skutki uboczne po co najmniej jednej wcześniejszej terapii innej niż analogi somatostatyny; • pacjent ma dobry stan sprawności. Może być wymagane obniżenie ceny kabozantynibu. <u>Główne argumenty decyzji:</u> • Kabozantynib wydłuża czas przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu z placebo (badanie CABINET). • Refundacja kabozantynibu wiąże się z wyższymi kosztami nabycia leku dla publicznie finansowanych programów lekowych niż w przypadku: BSC, ewerolimus, sunitynibu oraz kapecytabiny w skojarzeniu z temozolomidem – przy uwzględnieniu publicznie dostępnych cen katalogowych. Decyzja uwzględniła także niezaspokojoną potrzebę zdrowotną, aspekty społeczne i etyczne, czynniki ekonomiczne oraz wpływ na system ochrony zdrowia.

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
PBAC 2025	Leczenie pacjentów z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynnymi pozatrzustkowymi (epNET) lub trzustkowymi (pNET), u których doszło do progresji po co najmniej jednej wcześniejszej terapii systemowej, innej niż analog somatostatyny (SSA).	Pozytywna PBAC rekomenduje kabozantynib w leczeniu pacjentów z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynnymi pozatrzustkowymi (epNET) lub trzustkowymi (pNET), u których doszło do progresji po co najmniej jednej wcześniejszej terapii systemowej, innej niż analog somatostatyny (SSA). Wstępna faza leczenia: Kryteria kliniczne: - Pacjent nie może wcześniej otrzymywać refundowanego w PBS leczenia tym lekiem w tym wskazaniu, - Pacjent musi mieć chorobę postępującą wg kryteriów RECIST po co najmniej jednej wcześniejszej terapii systemowej (innej niż analog somatostatyny) w tym wskazaniu, przed rozpoczęciem leczenia tym lekiem, - Pacjent musi mieć stan sprawności WHO ≤ 2 przed rozpoczęciem leczenia tym lekiem. Kryteria terapii: - Pacjent nie może być przyjął terapii tym lekiem więcej niż raz w trakcie życia. <u>Główne argumenty decyzji:</u> - Dodatkowa opcja terapeutyczna w stosunkowo rzadkiej chorobie, gdzie dostępne możliwości leczenia są ograniczone. - U części pacjentów kabozantynib zapewnia poprawę w porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) w IV linii leczenia (korzyści w zakresie przeżycia wolnego od progresji wykazane w badaniu CABINET). W III linii leczenia kabozantynib wykazuje nie gorszą skuteczność (non-inferiority) w porównaniu z: - sunitynibem lub ewerolimusem w przypadku pNET, - chemioterapią w przypadku epNET. - Efektywność kosztowa przy obniżeniu ceny leku i zastosowaniu zrewidowanych parametrów w analizach ekonomicznych.

CDA-AMC – Canada's Drug Agency - L'Agence des médicaments du Canada; FMEC – Formulary Management Expert Committee; NICE - National Institute for Health and Care Excellence; PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; PBS – ang. Pharmaceutical Benefits Scheme; SMC – Scottish Medicines Consortium

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 21. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	Tak	Produkt leczniczy CABOMETYX jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi pozatrzustkowymi (epNET) i trzustkowymi (pNET), u których doszło do progresji choroby po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej innej niż analogi somatostatyny.		
Belgia	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Bułgaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Chorwacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Cypr	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Czechy	Tak	Tak	Produkt leczniczy CABOMETYX jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi pozatrzustkowymi (epNET) i trzustkowymi (pNET), u których doszło do progresji choroby po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej innej niż analogi somatostatyny.		
Dania	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Estonia	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Finlandia	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Francja	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Grecja	Tak	Tak	Produkt leczniczy CABOMETYX jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi pozatrzustkowymi (epNET) i trzustkowymi (pNET), u których doszło do progresji choroby po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej innej		

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
			niż analogi somatostatyny.		
Hiszpania	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Holandia	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Irlandia	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Islandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Liechtenstein	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Litwa	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Luksemburg	Tak	Tak	Produkt leczniczy CABOMETYX jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi pozatrzustkowymi (epNET) i trzustkowymi (pNET), u których doszło do progresji choroby po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej innej niż analogi somatostatyny.		
Łotwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Niemcy	Tak	Tak	Produkt leczniczy CABOMETYX jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi pozatrzustkowymi (epNET) i trzustkowymi (pNET), u których doszło do progresji choroby po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej innej niż analogi somatostatyny.		
Norwegia	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Portugalia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Rumunia	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Słowacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Słowenia	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Szwajcaria	Tak	Tak	Produkt leczniczy CABOMETYX jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi pozatrzustkowymi (epNET) i trzustkowymi (pNET), u których doszło		

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
			do progresji choroby po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej innej niż analogi somatostatyny.		
Szwecja	Tak	Tak	Produkt leczniczy CABOMETYX jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi pozatrzustkowymi (epNET) i trzustkowymi (pNET), u których doszło do progresji choroby po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej innej niż analogi somatostatyny.		
Węgry	Tak	Tak	Produkt leczniczy CABOMETYX jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi pozatrzustkowymi (epNET) i trzustkowymi (pNET), u których doszło do progresji choroby po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej innej niż analogi somatostatyny.		
Włochy	Tak	Nie	Nie dotyczy		

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Cabometyx we wnioskowanym wskazaniu jest finansowany w 8 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi . Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy

AE	Cabometyx (kabozantynib) w leczeniu guzów neuroendokrynnych pozatrzustkowych i trzustkowych, Analiza ekonomiczna, Warszawa 2025.
AKL	Cabometyx (kabozantynib) w leczeniu guzów neuroendokrynnych pozatrzustkowych i trzustkowych, Analiza kliniczna, Warszawa 2025.
APD	Cabometyx (kabozantynib) w leczeniu guzów neuroendokrynnych pozatrzustkowych i trzustkowych, Analiza problemu decyzyjnego, Warszawa 2025.
BIA	Cabometyx (kabozantynib) w leczeniu guzów neuroendokrynnych pozatrzustkowych i trzustkowych, Analiza problemu decyzyjnego, Warszawa 2025.
Uzupełnienie analiz	Cabometyx (kabozantynib) w leczeniu guzów neuroendokrynnych pozatrzustkowych i trzustkowych, Odpowiedź na pismo OTAD.4132.1.2026.12.BT z dnia 2 kwietnia 2026 r., Warszawa 2026.

Badania pierwotne i wtórne

Chan 2025	Chan JA, Geyer S, Zemla T, et al. Phase 3 Trial of Cabozantinib to Treat Advanced Neuroendocrine Tumors. <i>N Engl J Med.</i> 2025;392(7):653-665. doi:10.1056/NEJMoa2403991
Schnell 2024	Schnell RR, Koch RM, Eiring RA, Miller MC, McGarrah PW, Hobday TJ, Halfdanarson TR. Cabozantinib therapy in patients with previously treated well differentiated grade 3 neuroendocrine tumors (G3 NETs). <i>Endocrine Abstracts.</i> 2024;108:C7. https://www.endocrine-abstracts.org/ea/0108/ea0108c7 [dostęp: 02.04.2026 r.]
Swinburn 2012	Swinburn P, Wang J, Chandiwana D, Mansoor W, Lloyd A. Elicitation of health state utilities in neuroendocrine tumours. <i>J Med Econ.</i> 2012;15(4):681-687. doi:10.3111/13696998.2012.670175
Taboada 2024	Taboada RG, Cavalher FP, Rego JF, Riechelmann RP. Tyrosine kinase inhibitors in patients with neuroendocrine neoplasms: a systematic literature review. <i>Ther Adv Med Oncol.</i> 2024;16:17588359241286751. Published 2024 Oct 9. doi:10.1177/17588359241286751
Xue 2025	Xue JS, Yang Y, Huang Z, Zhao H, Chen X, Cai JQ. Management of liver metastases from non-functional gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: a systematic review. <i>Front Endocrinol (Lausanne).</i> 2025;16:1601185. Published 2025 Jul 24. doi:10.3389/fendo.2025.1601185

Rekomendacje kliniczne i finansowe

ASCO 2025	Kimberly Perez et al. Symptom Management for Well-Differentiated Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: ASCO Guideline. <i>JCO Oncol Pract</i> 22, 19-35(2026). DOI:10.1200/OP-25-00133
CADTH 2025	Canada's Drug Agency - L'Agence des médicaments du Canada, Reimbursement Recommendation Cabozantinib.. Canadian Journal of Health Technologies 2025; 5(10). https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/PX0378r-Cabozantinib_Combine.pdf [dostęp: 22.04.2026 r.]
CDA-AMC 2025	Canada's Drug Agency - L'Agence des médicaments du Canada, Reimbursement Recommendation Cabozantinib.. Canadian Journal of Health Technologies 2025; 5(10). https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/PX0378-Cabozantinib_Recommendation.pdf [dostęp: 05.03.2026 r.]
ESMO 2020	Pavel M, Öberg K, Falconi M, Krenning EP, Sundin A, Perren A, Berruti A; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol.</i> 2020 Jul;31(7):844-860. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.304
NCCN 2025	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Neuroendocrine and Adrenal Tumors, Version 3.2025 – October 1, 2025 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf [dostęp: 09.03.2026 r.]
NICE 2025	Cabozantinib for treating advanced neuroendocrine tumours that have progressed after systemic treatment [ID6474], https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11613 [dostęp: 05.03.2026 r.]
PBAC 2025	Public Summary Document – July 2025 PBAC Meeting https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2025-07/files/cabozantinib-psd-july-2025.pdf [dostęp: 05.03.2026 r.]
PTOK 2025	M. Krzakowski i wsp., Nowotwory klatki piersiowej, <i>Onkol. Prakt. Klin. Edu.</i> 2025;11(5):317-358. DOI: 10.5603/owpk_edu.107249
SMC 2026	cabozantinib (Cabozantinib Ipsen)-Full-SMC2860 https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/cabozantinib-cabozantinib-ipsern-full-smc2860/ [dostęp: 05.03.2026 r.]

Pozostałe publikacje

ChPL Cabometyx	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cabometyx https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/cabometyx-epar-product-information_pl.pdf (aktualizacja z dnia 27.02.2026)
FDA	FDA approves cabozantinib for adults and pediatric patients 12 years of age and older with pNET and epNET https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-cabozantinib-adults-and-pediatric-patients-12-years-age-and-older-pnet-and-epnet [dostęp: 09.03.2026 r.]
mp	B. Jarząb, D. Handkiewicz-Junak, E. Płaczekiewicz, Interna – mały podręcznik, Nowotwory neuroendokrynne. https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.12.1 . [dostęp: 05.03.2026 r.]
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 marca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2026 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-marca-2026-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-kwietnia-2026-r [dostęp: 22.04.2026 r.].
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)