



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

---

### Opinia Rady Przejrzystości nr 223/2018 z dnia 20 sierpnia 2018 roku w sprawie oceny zasadności wprowadzenia zmian w zapisach programu lekowego: „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wprowadzenie zmian w zapisach programu lekowego: „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”, polegających na stosowaniu kabozantynibu lub niwolumabu w trzeciej linii leczenia, pod warunkiem uwzględnienia uwag Rady Przejrzystości.*

#### Uzasadnienie

##### Problem decyzyjny

*Minister Zdrowia (MZ) przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące zmian w programie lekowym, dotyczących w szczególności skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania kabozantynibu i niwolumabu w III linii leczenia raka nerki w następujących ścieżkach sekwencyjnego stosowania:*

- *sunitynib → niwolumab → kabozantynib,*
- *pazopanib → niwolumab → kabozantynib,*
- *interferon α → aksytynib → niwolumab,*
- *sunitynib → ewerolimus → niwolumab,*
- *sunitynib → aksytynib → niwolumab,*
- *sunitynib → kabozantynib → niwolumab,*
- *pazopanib → ewerolimus → niwolumab,*
- *pazopanib → aksytynib → niwolumab,*
- *pazopanib → kabozantynib → niwolumab.*

*Zastosowanie kabozantynibu w 3 linii leczenia MZ i NFZ uważa za pozarejestryjne (off-label).*

*Obecnie, niwolumab w III linii leczenia jest stosowany tylko po schemacie interferon α → sorafenib/pazopanib. Po zastosowaniu w ramach leczenia raka nerkowokomórkowego w I linii sunitynibu lub pazopanibu i sekwencyjnie, w ramach leczenia II linii - niwolumabu, gdy pacjent spełnia kryteria wykluczenia z leczenia niwolumabem i nie ma możliwości zastosowania innego*



leku w ramach leczenia III linii. Podobnie, nie ma obecnie możliwości zastosowania niwolumabu w III linii leczenia.

Proponowana zmiana umożliwi stosowanie kabozantynibu po niwolumabie, stosowanym w II linii oraz umożliwi zastosowanie w III linii niwolumabu u pacjentów leczonych w II linii kabozantynibem, niezależnie od rodzaju leków stosowanych w I linii. Zasadą ma być tylko nie powtarzanie danego leku, jeżeli był on stosowany we wcześniejszej linii leczenia.

#### Dowody naukowe

Kabozantynib jest drobnocząsteczkowym inhibitorem licznych receptorów kinaz tyrozynowych, związanych ze wzrostem nowotworu i angiogenezą, patologiczną przebudową kości, opornością na leki i tworzeniem przerzutów nowotworu. Niwolumab jest przeciwciałem anty PD-1, dającym możliwość zwalczania nowotworu przez limfocyty pacjenta. Oba leki są stosowane w przypadkach zaawansowanego raka nerki, opornego na dotychczasowe leczenie.

Odnaleziono tylko jedno prospektywne badanie odnoszące się do zastosowania kabozantynibu w III linii leczenia. Jest to RCT METEOR (publikacje Choueiri 2015 i Choueiri 2016), - badanie fazy III, randomizowane, międzynarodowe, wieloośrodkowe, w układzie grup równoległych, porównujące kabozantynib z ewerolimusem u pacjentów po nieskuteczności, wcześniej stosowanych terapii, celowanych na kinazy tyrozynowe receptorów czynnika wzrostu śródbłonna (VEGF-TKI). Jest to badanie rejestracyjne dla kabozantynibu we wskazaniu rak nerkowokomórkowy. Wszyscy pacjenci w RCT METEOR, przed podaniem kabozantynibu/ewerolimusu otrzymywali uprzednią terapię przeciwnowotworową za pomocą VEGFR TKI, m.in. pazopanib i sunitynib. Ponadto, 4-6% osób w każdej z grup otrzymywało uprzednio przeciwciało monoklonalne – niwolumab, co pozwala przypuszczać, że niewielki odsetek pacjentów w RCT METEOR otrzymywał kabozantynib po niwolumabie i po przynajmniej jednym kursie terapii VEGFR TKI. Brak jest danych nt. liczby pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej terapię przeciwnowotworową, gdy kabozantynib był podawany w III linii ściśle w schemacie sunitynib/pazopanib → niwolumab → kabozantynib. Nie przedstawiono wyników badania METEOR w populacji stratyfikowanej pod względem rodzaju wcześniej otrzymywanej terapii przeciwnowotworowej (w szczególności w przypadku, gdy kabozantynib był podawany w III linii w schemacie sunitynib/pazopanib → niwolumab → kabozantynib). Brak dokładnych danych uniemożliwia wnioskowanie nt. skuteczności i bezpieczeństwa kabozantynibu stosowanego w III linii (po niwolumabie i pazopanibie/sunitynibie).

Odnaleziono też tylko jedno badanie kliniczne, odnoszące się do zastosowania niwolumabu m.in. w III linii leczenia oraz dwie publikacje opisujące badanie

skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa niwolumabu, stosowanego u pacjentów z przerzutowym nerkowokomórkowym rakiem nerki we włoskim programie wczesnego dostępu do niwolumabu w raku nerkowokomórkowym (Giorgi 2018 i Vitale 2018). W badaniu tym część pacjentów otrzymywała schematy podlegające ocenie, z niwolumabem podawanym jako III linia leczenia. Badanie Check Mate 025 jest to badanie będące wieloośrodkową, otwartą, randomizowaną próbą kliniczną, przeprowadzoną w schemacie 2 grup równoległych. Populację docelową badania stanowili dorośli pacjenci w wieku  $\geq 18$  lat z histologicznie potwierdzonym zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z komponentem jasnokomórkowym i mierzalną chorobą wg kryteriów RECIST, leczeni jednym (72% badanych pacjentów) lub dwoma (28% badanych pacjentów) lekami antyangiogennymi. Wcześniejsza terapia antyangiogenna obejmowała sunitynib (59%), pazopanib (30%) lub aksytynib (12%). Łącznie w badaniu wzięło udział 821 pacjentów: 410 w ramieniu niwolumabu oraz 411 w ramieniu ewerolimusu. Wszyscy pacjenci w RCT Check Mate 025, przed podaniem niwolumabu/ewerolimusu otrzymywali uprzednią terapię antyangiogenną - sunitynibem, pazopanibem lub aksytynibem w jednym lub dwóch (II linia) (28%) schematach terapeutycznych. Pozwala to przypuszczać, że w badaniu Check Mate 025 uczestniczyła część osób (ok. 30%), która mogła otrzymywać niwolumab w III linii leczenia w wybranych schematach podlegających ocenie w niniejszym opracowaniu, tj.: sunitynib  $\rightarrow$  aksytynib  $\rightarrow$  niwolumab; pazopanib  $\rightarrow$  aksytynib  $\rightarrow$  niwolumab. Jednym z kryteriów włączenia do badania była wcześniejsza terapia nie więcej niż 3 lekami, stosowanymi w ramach terapii systemowej (w tym leczenie cytokinami, chemioterapią). Oznacza to, że w badaniu mogli uczestniczyć pacjenci, którzy otrzymywali przed podaniem niwolumabu/ewerolimusu także np. interferon  $\alpha$  w ocenianym schemacie: interferon  $\alpha$   $\rightarrow$  aksytynib  $\rightarrow$  niwolumab. Jednym z kryteriów wykluczenia pacjentów z udziału w badaniu było m.in. wcześniejsze leczenie lekami z grupy inhibitorów mTOR (np. ewerolimus), przez co nie ma dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo niwolumabu stosowanego w III linii leczenia w schematach podlegających ocenie w niniejszym opracowaniu, tj.: pazopanib  $\rightarrow$  ewerolimus  $\rightarrow$  niwolumab i sunitynib  $\rightarrow$  ewerolimus  $\rightarrow$  niwolumab. W badaniu nie uczestniczyły osoby, które mogłyby otrzymywać połączenie następujących substancji: sunitynib  $\rightarrow$  kabozantynib  $\rightarrow$  niwolumab i pazopanib  $\rightarrow$  kabozantynib  $\rightarrow$  niwolumab, przez co nie ma dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo niwolumabu, stosowanego w III linii leczenia w schematach podlegających ocenie. Nie przedstawiono wyników badania Check Mate 025 w populacji stratyfikowanej pod względem rodzaju wcześniej otrzymywanej terapii przeciwnowotworowej (w szczególności w przypadku, gdy niwolumab był podawany w III linii w ściśle określonych schematach podlegających

przedmiotowej ocenie. W publikacjach opisujących badanie skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa niwolumabu stosowanego u pacjentów z przerzutowym nerkowokomórkowym rakiem nerki we włoskim programie wczesnego dostępu do niwolumabu w raku nerkowokomórkowym (Giorgi 2018 i Vitale 2018), wykazano, że podanie niwolumabu w III linii leczenia pozwalało na osiągnięcie następujących efektów: odpowiedź całkowita na leczenie (ang. complete response, CR) została odnotowana w przypadku 3 pacjentów (0,8%), częściowa odpowiedź na leczenie (ang. partial response, PR) została odnotowana w przypadku 87 pacjentów (22,4%), choroba stabilna (ang. stable disease, SD) została odnotowana w przypadku 124 pacjentów (31,9%), natomiast choroba postępująca (ang. progressive disease, PD) została odnotowana u 141 pacjentów (36,2%). Obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ang. objective response rate, ORR) wyniósł 23,1% (90 os. z 389) w całkowitej próbie z badania oraz 25,4 % (90 os. z 355) w próbie pacjentów, dla których były dostępne wyniki co najmniej jednej oceny odpowiedzi na leczenie. Odsetki odpowiedzi były zbliżone bez względu na rozpatrywaną subpopulację, tj. wiek, histologia zmiany nowotworowej, wcześniejsze terapie, obecność przerzutów nowotworowych do kości i mózgu. W publikacje Vitale 2018, w której porównano skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania niwolumabu w subpopulacji pacjentów w wieku  $\geq 70$  lat oraz  $\geq 75$  lat do wyników osiągniętych dla całej próby z badania obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ang. objective response rate, ORR) wyniósł 23% dla wszystkich pacjentów, 27% dla pacjentów w wieku  $\geq 70$  lat oraz 28% dla pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat. Choroba stabilna została osiągnięta odpowiednio u: 32%, 35% oraz 37% pacjentów w poszczególnych grupach. Przez wzgląd na kryteria włączenia pacjentów do badań, m.in. co najmniej jedna uprzednia terapia lekiem wpływającym na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (nie ograniczając do, ale włączając w to: sunitynib, sorafenib, pazopanib, aksytynib, tiwozanib i bewacyzumab) oraz fakt, że osoby włączone do badania mogły być również po leczeniu inhibitorem mTOR, cytokinami (np. interleukina-2, interferon), immunoterapią, lekami cytotoksycznymi, jest prawdopodobne, że część pacjentów mogła otrzymywać któryś z ocenianych w niniejszym opracowaniu schematów z niewolumabem podawanym w III linii leczenia raka nerki, jednak nie jest pewne jaka to część. Nie przedstawiono wyników w populacji stratyfikowanej pod względem rodzaju wcześniej otrzymywanej terapii przeciwnowotworowej (w szczególności w przypadku, gdy niwolumab był podawany w III linii w ściśle określonych schematach podlegających ocenie w niniejszym opracowaniu).

Stosowanie kabozatynibu obciążone jest klinicznie istotną toksycznością. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych w badaniu METEOR, w przypadku grupy pacjentów stosujących kabozantynib należały: biegunka,

zmęczenie oraz nudności. Do najpoważniejszych działań niepożądanych zaliczano ból zlokalizowany w okolicy jamy brzusznej, wysięk w jamie opłucnej, biegunkę, nudności.

Odnaleziono 5 wytycznych klinicznych odnoszących się do leczenia raka nerki. W wytycznych belgijskiej KCE wskazano tylko pierwszą i drugą linię leczenia ogólnoustrojowego u dorosłych. W wytycznych europejskiej ESMO oraz Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej ograniczono się do trzech linii leczenia ogólnoustrojowego, a w wytycznych NCCN oraz SEOM nie wskazano, jaką liczbą linii terapii ogólnoustrojowej może być leczony pacjent z rakiem nerki. Wytyczne National Comprehensive Cancer Network (NCCN) wymieniają leki pierwszej linii oraz leki możliwe do zastosowania w dalszych liniach, a wytyczne SEOM wskazują na wytyczne dotyczące pierwszej linii leczenia oraz drugiej i kolejnych. W wytycznych NCCN w kolejnych liniach leczenia (po I linii leczenia ogólnoustrojowego) można zastosować m.in. kabozantynib (preferowany) i niwolumab. W wytycznych hiszpańskiej SEOM do leczenia ogólnoustrojowego pacjentów z rakiem nerki w II oraz kolejnych liniach leczenia stosuje się także kabozantynib i niwolumab. W wytycznych ESMO wskazano, że w III linii leczenia rekomendowane jest m.in. zastosowanie zarówno niwolumabu, jak i kabozantynibu. Jeżeli żadna z tych opcji nie jest dostępną, standardową opcją postępowania jest podanie ewerolimusu.

W wytycznych NCCN zastosowanie farmakoterapii podzielono na pierwszą linię leczenia oraz interwencje możliwe do zastosowania w dalszym leczeniu raka nerki (bez podziału na linie leczenia). Zarówno kabozantynib, jak i niwolumab zostały wymienione jako leki możliwe do zastosowania w dalszym leczeniu, po niepowodzeniu I. linii leczenia (kategoria 1, preferowane) u pacjentów z nerkowokomórkowym rakiem nerki z przeważającą komponentą raka jasnokomórkowego. W wytycznych SEOM w rozdziale dotyczącym leczenia ogólnoustrojowego w II. i kolejnych liniach leczenia, wskazano, że niwolumab oraz kabozantynib są rekomendowane do leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki, wcześniej leczonych lekami wpływającymi na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego, nie sprecyzowano jednak, czy ma być to II., czy też kolejna linia leczenia. Wskazano również, że decyzja na temat tego, który z tych leków powinien być zastosowany, powinna być podjęta w oparciu o oczekiwaną toksyczność oraz przeciwwskazania do stosowania każdego z nich. W wytycznych ESMO wskazano, że w III linii leczenia pacjentów z rakiem nerki z przerzutami można zastosować zarówno niwolumab, jak i kabozantynib.

#### Problem ekonomiczny

Przy założeniu, że do leczenia kabozantynibem w III. linii będzie się kwalifikowało 110 osób, a do leczenia niwolumabem 166 osób, łączne koszty,

*jakie będzie musiał ponieść płatnik wyniosą 112 mln 225 tys. zł. Oszacowania te dotyczą tylko kosztu substancji czynnej, co stanowi tylko część kosztów terapii.*

#### Główne argumenty decyzji

*Kabozantynib i nivolumab są to leki o udowodnionym działaniu, stosowane w przypadkach zaawansowanego raka nerki, opornego na dotychczasowe leczenie. Dowody na ich skuteczność w III. linii leczenia są opisane tylko w dwóch prospektywnych badaniach (po jednym odnośnie do każdego leku). Bardziej przekonujące dowody naukowe dotyczą ich skuteczności w II. linii leczenia raka nerki. Ponieważ obecnie, po nieskuteczności I. linii leczenia, stosuje się leczenie sekwencyjne, bez podziału na kolejne linie leczenia, powinno się udostępnić omawiane leki, jako ostatnią szansę uzyskania remisji u pacjentów z rakiem nerki opornym na dotychczasowe leczenie. Obecnie, nivolumab w III. linii leczenia jest stosowany po schemacie interferon  $\alpha$   $\rightarrow$  sorafenib/pazopanib. Nie ma uzasadnienia na pozbawianie możliwości zastosowania kabozantynibu/nivolumabu w III. linii leczenia u pacjentów leczonych wcześniej według innych schematów.*

#### Uwagi Rady

*W 2017 r. Prezes Agencji uznał za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Cabometyx (kabozantynib), ale pod warunkiem znaczącego obniżenia kosztów terapii.*

*Refundacja kabozantynibu i nivolumabu w III. linii leczenia raka nerki spowoduje znaczny wzrost wydatków płatnika, więc konieczne jest znaczne obniżenie kosztów terapii poprzez renegocjacje warunków objęcia refundacją poszczególnych leków.*

.....  
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości

Prof. Piotr Szymański

#### **Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.)

Wykorzystane źródła danych:

1. Opracowanie nr: OT.4320.14.2018 „Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w zapisach programu lekowego: „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”, data ukończenia: 14 sierpnia 2018 r.