



Opinia nr 96/2019

z dnia 14 listopada 2019 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Cabometyx (kabozantynib), we wskazaniu: rak nerki (ICD-10: C64) w III i kolejnej linii leczenia, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 poz. 784, z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Cabometyx (kabozantynib), we wskazaniu: rak nerki (ICD-10: C64) w III i kolejnej linii leczenia, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Cabometyx (kabozantynib), tabletki, 60 mg, we wskazaniu: rak nerki (ICD-10: C64) w III i kolejnej linii leczenia (ICD-10: C64) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL).

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi w III linii terapii raka nerki, po niepowodzeniu leczenia sunitynibem i niwolumabem, należałoby w pierwszej kolejności zastosować kabozantynib, a w dalszej kolejności aksytynib lub ewerolimus.

Ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii oparto w głównej mierze na 1 badaniu RCT o akronimie METEOR, w którym porównywano skuteczność kabozantynibu (KAB) i ewerolimusu (EWE) u dorosłych pacjentów z zaawansowanym jasnokomórkowym rakiem nerki, którzy byli wcześniej leczeni co najmniej jednym z inhibitorów receptora kinazy tyrozynowej czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. vascular endothelial growth factor, VEGF). W ramach badania wyodrębniono także subpopulację pacjentów leczonych uprzednio przeciwciałami monoklonalnymi anty-PD-1/PD-L1. Oceniany wniosek dotyczy populacji pacjentów, u których zastosowano dwie linie leczenia, w I sunitynib (inhibitor receptora kinazy tyrozynowej VEGF), a w II niwolumab (przeciwciało monoklonalne anty-PD-1/PD-L1), co koresponduje z subpopulacjami uwzględnionymi w badaniu METEOR. Jednakże należy podkreślić, że populacja w badaniu METEOR była szersza niż oceniana, a pacjenci w ≥ 2 linii leczenia stanowili jedynie 29% pacjentów z grupy KAB i 30% z grupy EWE. Nie podano odsetka pacjentów ≥ 3 linii leczenia. Z kolei pacjenci leczeni



przeciwciałami monoklonalnymi anti-PD-1/PD-L1 stanowili 5,4% pacjentów w ramieniu KAB i 4,3% pacjentów w ramieniu EWE. Większość z tych pacjentów (12/14 osób w grupie EWE i 16/18 osób w grupie KAB) otrzymywała anti-PD-1/PD-L1 w drugiej lub kolejnych liniach leczenia.

Zgodnie z wynikami badania nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w długości przeżycia całkowitego pacjentów z grupy KAB w porównaniu do grupy EWE w subpopulacji po ≥ 2 liniach leczenia inhibitorami receptora kinazy tyrozynowej VEGF oraz w subpopulacji leczonej uprzednio przeciwciałami monoklonalnymi anti-PD-1/PD-L1. Natomiast różnicę taką na korzyść KAB vs EWE zaobserwowano dla populacji ogólnej badania. Czas do wystąpienia progresji choroby u pacjentów po ≥ 2 liniach leczenia, a także w subpopulacji po uprzednim leczeniu anti-PD-1/PD-L1 oraz w populacji ogólnej badania był istotnie statystycznie dłuższy w grupie KAB niż w grupie EWE.

Natomiast w badaniu wykazano istotnie statystycznie większe pogorszenie jakości życia mierzonej za pomocą FKSI-19 w grupie KAB w porównaniu z grupą EWE. Natomiast różnice między badanymi grupami mierzone za pomocą kwestionariuszy EQ-5D nie były istotne statystycznie.

W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa wykazano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia: anemii, kaszlu, duszności, wysypki i obrzęku obwodowego w grupie KAB w porównaniu do grupy EWE. Jednocześnie w grupie KAB względem grupy EWE wykazano istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia: zmęczenia, zmniejszenia apetytu, nudności, biegunki, zaparc, wymiotów i zmniejszenia masy ciała.

Ponadto odnaleziono jednoramienne badania obserwacyjne Procopido 2018 i Bodnar 2019, oceniające skuteczność praktyczną KAB u pacjentów z rakiem nerki, u których stosowano wcześniej co najmniej I linię leczenia. Wyniki badań obserwacyjnych są spójne z wynikami badania METEOR.

Biorąc pod uwagę wnioskowaną linię leczenia i jej implikacje, stosunek korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania KAB u pacjentów z ocenianym wskazaniem można ocenić jako pozytywny a finansowanie terapii w trybie RDTL za zasadne.

Należy jednak podkreślić, iż ograniczeniem przeprowadzonej analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących kabozantynib z aksytynibem, zalecanym przez wytyczne do zastosowania w ocenianym wskazaniu.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Cabometyx (kabozantynib), tabletki, 60 mg, we wskazaniu: rak nerki (ICD-10: C64) w III i kolejnej linii leczenia, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373, z późn. zm.).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Rak nerkowokomórkowy (RCC, ang. *renal cell carcinoma*) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się w większości przypadków z nabłonka cewek krętych bliższych, a bardzo rzadko z innych struktur nerki. Jest trzecim pod względem zachorowalności nowotworem złośliwym układu narządów moczowo-płciowych i stanowi około 80–90% wszystkich guzów nerek.

Najważniejszymi czynnikami rozwoju ryzyka raka nerkowokomórkowego są: palenie tytoniu, narażenie zawodowe na substancje chemiczne (zwłaszcza kadm, benzynę i inne produkty ropopochodne oraz azbest), otyłość, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, ekspozycja na leki cytotoksyczne i nefrotoksyczne, nabyta torbielowatość nerek u chorych leczonych dializami z powodu schyłkowej niewydolności nerek, napromienianie miednicy.

Rak nerkowokomórkowy stanowi 2–3% nowotworów złośliwych i jest najczęstszym typem łitego nowotworu (ok. 90% wszystkich nowotworów złośliwych nerki). Częściej występuje u mężczyzn, a szczyt zachorowań obserwuje się między 60 a 70 rokiem życia. Według Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2016 roku w Polsce odnotowano 5134 nowych zachorowań (3134 u mężczyzn i 2000 u kobiet) oraz 2637 zgonów (odpowiednio, 1682 i 955) spowodowanych RCC.

Zgodnie z badaniem EURO CARE-4 odsetek przeżyć 5-letnich wśród chorych na RCC rozpoznanego w latach 1995–1999 wyniósł w Polsce 53,8% (dane obejmowały tylko 6% zachorowań), a średnia w krajach europejskich miała wartość 58%.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, w III linii leczenia raka nerki u pacjentów leczonych uprzednio jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej (w ocenianym wniosku był to sunitynib) oraz niwolumabem (należącym do grupy przeciwciał monoklonalnych anty-PD-1/PD-L1) zalecane jest stosowanie kabozantynibu. W przypadku braku możliwości jego zastosowania zalecany jest aksytynib lub ewerolimus.

Zdaniem ekspertów klinicznych, aktualnie, w ocenianym wskazaniu, jedynym możliwym sposobem leczenia jest najlepsze leczenie wspomagające, zaś aksytynib i ewerolimus zostały wymienione jako potencjalne opcje terapeutyczne rekomendowane w wytycznych klinicznych.

Obecnie, w Polsce, ramach programu lekowego B.10. „Leczenie raka nerki (ICD-10: C 64)” refundowane są następujące substancje czynne: sunitynib, sorafenib, pazopanib, aksytynib, ewerolimus, niwolumab i temsyrolimus oraz będący przedmiotem oceny kabozantynib.

Z przyjętego w Polsce schematu leczenia raka nerki, wynika, iż terapia raka nerki w ramach funkcjonującego programu lekowego może odbywać się w jednej, dwóch lub trzech liniach leczenia. Aktualny wniosek dotyczy ścieżki leczenia, w której w I linii stosowano sunitynib, a następnie niwolumab. Schemat leczenia wg tej ścieżki kończy się na niwolumabie i nie przewiduje terapii III linii.

Zatem biorąc pod uwagę powyższe, fakt iż wniosek dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (założenie, iż u pacjentów z populacji docelowej wykorzystano wszystkie możliwe do zastosowania refundowane technologie medyczne) oraz wytyczne kliniczne i opinie ekspertów klinicznych, dotyczące aktywnego leczenia raka nerki jako technologię alternatywną dla kabozantynibu w III linii leczenia przyjęto ewerolimus i aksytynib, a w kolejnej linii – najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. *Best supportive care*, BSC).

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Kabozantynib hamuje liczne receptory kinaz tyrozynowych (RTK) związane ze wzrostem nowotworu i angiogenezą, patologiczną przebudową kości, opornością na leki i tworzeniem przerzutów nowotworu. Kabozantynib był badany w kierunku działania hamującego wobec szeregu kinaz i został zidentyfikowany jako inhibitor receptorów MET (białka receptorowego czynnika wzrostu hepatocytów) oraz VEGF (czynnika wzrostu śródbłonna naczyń). Ponadto kabozantynib hamuje inne kinazy tyrozynowe, w tym receptor GAS6 (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, receptor czynnika komórek macierzystych (KIT), TRKB, fms-podobną kinazę tyrozynową 3 (FLT3) i TIE-2.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Cabometyx wskazania rejestracyjne leku obejmują:

- Rak nerkowokomórkowy (RCC)

Produkt leczniczy Cabometyx jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC):

- ✓ u nieleczonych wcześniej dorosłych pacjentów z grupy pośredniego lub niekorzystnego ryzyka;
- ✓ u dorosłych pacjentów, u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF).

- Rak wątrobowokomórkowy (HCC)

Produkt leczniczy Cabometyx jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu raka wątrobowokomórkowego (HCC) u dorosłych uprzednio leczonych sorafenibem.

Według ChPL Cabometyx zalecana dawka leku w RCC i HCC wynosi 60 mg raz na dobę. Leczenie należy kontynuować do czasu, w którym pacjent nie będzie już odnosić korzyści klinicznych z leczenia lub do momentu wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności. Postępowanie w razie podejrzanego działania niepożądanego produktu może wymagać czasowego przerwania podawania i (lub) zmniejszenia dawki produktu Cabometyx. Jeśli konieczne jest zmniejszenie dawki, zaleca się zmniejszyć ją do 40 mg na dobę, a następnie do 20 mg na dobę.

Wskazanie wnioskowane ocenianej technologii dotyczy terapii raka nerki (ICD-10:C64) w III i kolejnej linii leczenia po zastosowaniu sunitynibu, a następnie niwolumabu, a zatem jest zawężone w porównaniu ze wskazaniem rejestracyjnym leku Cabometyx. Przy czym w ChPL Cabometyx nie odniesiono się do linii leczenia raka nerki.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Do analizy klinicznej włączono 3 badania:

- METEOR (opisane w publikacjach Choueiri 2016, Cella 2018, Escudier 2018, Del Vecchio 2018, Powles 2018) – randomizowane, międzynarodowe, wielośrodkowe, otwarte badanie fazy III, w układzie grup równoległych. W badaniu oceniano kabozantynib (KAB) w porównaniu z ewerolimusem (EWE) u dorosłych pacjentów z zaawansowanym jasnokomórkowym rakiem nerki. Do badania włączano pacjentów, którzy stosowali wcześniej co najmniej jeden z inhibitorów receptora kinazy tyrozynowej czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. *vascular endothelial growth factor*, VEGF) (np. sorafenib, sunitynib, aksytynib, pazopanib, tiwozanib). W badaniu uwzględniono także pacjentów leczonych wcześniej innymi terapiami przeciwnowotworowymi, m.in. przeciwciałami monoklonalnymi (np. bewacyzumab, anty-PD-1). Mediana okresu obserwacji wynosiła dla KAB: 18,7 mies. (dla OS i bezpieczeństwa) i 11,4 mies. (dla PFS i ORR), a dla EWE: 18,8 mies. (dla OS i bezpieczeństwa) i 11,5 mies. (dla PFS i ORR). Hipoteza badania: superiority dla KAB. Liczba pacjentów wynosiła łącznie 653 osoby, w grupie KAB n=330, w grupie EWE n=328. Liczba pacjentów z ≥ 2 liniami leczenia wynosiła w grupie KAB n=95, w grupie EWE n=99. Kabozantynib stosowano w dawce 60 mg, a ewerolimus 10 mg 1 x dziennie, przy czym w przypadku wystąpienia działań niepożądanych dopuszczono redukcję dawki dla obu leków. Ryzyko błędu systematycznego w badaniu oceniono wg narzędzia Cochrane Collaboration jako wysokie w domenie zaślepienie badaczy i pacjentów, a w pozostałych domenach jako niskie.
- Procopio 2018 - badanie obserwacyjne z wykorzystaniem wyników uzyskiwanych w praktyce klinicznej w ramach *Managed Access Program* (MAP) we Włoszech. Celem badania była ocena skuteczności leczenia u dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym nerkowokomórkowym rakiem nerki (ang. *metastatic renal cell carcinoma*, mRCC), z komponentem jasnokomórkowym lub innym niż jasnokomórkowy. U pacjentów stosowana

była co najmniej jedna wcześniejsza terapia inhibitorem receptora kinazy tyrozynowej (TKI) lub przeciwciałami monoklonalnymi (w tym przeciwko czynnikowi VEGF) lub przeciwciałem anty-PD-1 i anty-PD-L1. Okres obserwacji to wrzesień-grudzień 2016; zaś mediana leczenia wynosiła 7,4 mies. Liczba pacjentów: n=96. Kabozantinib był stosowany jako II linia leczenia u 28 osób (29%), jako III linia leczenia u 18 osób (19%), a jako kolejne linie leczenia u 50 osób (52%). 66 pacjentów (69%) otrzymywało CAB w maksymalnej dawce 60 mg. Ze względu na stan kliniczny 29 (30%) osobom zredukowano dawkę do 40 mg i jednej do 20 mg. Tylko dwóm pacjentom zwiększono dawkę do maksymalnej po uzyskaniu dobrej tolerancji na leczenie;

- Bodnar 2019 - badanie obserwacyjne z wykorzystaniem wyników uzyskiwanych w praktyce klinicznej w ramach *Managed Access Program* (MAP) w Polsce. Celem badania była ocena skuteczności leczenia u dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym nerkowokomórkowym rakiem nerki (ang. *metastatic renal cell carcinoma*, mRCC), z komponentem jasnokomórkowym lub innym niż jasnokomórkowy. U pacjentów stosowana była co najmniej jedna wcześniejsza terapia inhibitorem receptora kinazy tyrozynowej (TKI) lub przeciwciałami monoklonalnymi (w tym przeciwko czynnikowi VEGF) lub przeciwciałem anty-PD-1 i anty-PD-L1. Okres obserwacji to czerwiec 2016 r. – marzec 2018 r, zaś mediana leczenia wynosiła 12,6 mies. Liczba pacjentów: n=115. Kabozantinib był stosowany jako II linia leczenia w 22% przypadków, jako III linia leczenia w 54% przypadków, a jako kolejna linia leczenia w 24% przypadków. Mediana czasu obserwacji wyniosła 12,6 miesiąca.

W badaniach włączonych do analizy oceniano punkty końcowe:

- OS (ang. *overall survival*) – przeżycie całkowite;
- PFS (ang. *progression free survival*) – przeżycie wolne od progresji;
- ORR (ang. *objective response rate*) – wskaźnik obiektywnej odpowiedzi;
- CR (ang. *complete response*) – odpowiedź całkowita;
- PR (ang. *partial response*) – odpowiedź częściowa;
- SD (ang. *stable disease*) – stabilizacja choroby
- PD (ang. *progressive disease*) – choroba postępująca.

W badaniach włączonych do analizy wykorzystano następujące skale medyczne:

- *Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index-19* (FKSI-19) – Kwestionariusz FKSI-19 służy do oceny jakości życia u chorych z rakiem nerki. Składa się z 19 pytań, z których każde jest oceniane w skali 0–4 pkt. Większa wartość FKSI-19 odzwierciedla lepszy stan zdrowia, a zmiana istotna klinicznie to 3–5 punktów (Cella 2013).
- *EuroQoL-5-Dimension-5-Level* (EQ-5D-5L) – to dwuczęściowy kwestionariusz, w którego skład wchodzi część opisowa i wizualna. W części opisowej ujęto podstawowe domeny stanu zdrowia: ruchomość, samoobstugę, zwykłe aktywności, ból/dyskomfort i niepokój/depresję. Dostępna jest skala od 1 do 5 punktów, a lepszej sprawności i jakości życia odpowiada niższy wynik. Ocenione w ten sposób parametry pozwalają na obliczenie wartości indeksowej, gdzie wartość 1,000 jest najwyższą z możliwych. Minimalna różnica istotna klinicznie dla tej części kwestionariusza to 0,06. Skala wizualna pozwala na ocenę jakości życia od 0 do 100, gdzie 0 oznacza najgorszy wyobrażalny stan zdrowia, a 100 – najlepszy. Minimalna istotna klinicznie różnica w części wizualnej została określona w literaturze jako 8.

W ocenie zastosowano następujące parametry statystyczne:

- HR – hazard względny (ang. *hazard ratio*);
- OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*);

- MD – różnica średnich (ang. *mean difference*).

Skuteczność kliniczna

METEOR

Wyniki badania METEOR przedstawiono w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Przedmiotowy wniosek dotyczy pacjentów, u których stosowano wcześniej dwie linie leczenia tj. sunitynib (inhibitor receptora kinazy tyrozynowej VEGF), a następnie niwolumab (przeciwciało monoklonalnymi anty-PD-1/PD-L1. Zatem w ramach niniejszej opinii przedstawiono wyniki badania METEOR dla subpopulacji pacjentów, u których zastosowano ≥ 2 linie leczenia inhibitorami receptora kinazy tyrozynowej VEGF (pacjenci w ≥ 2 linii leczenia stanowili 29% pacjentów z grupy KAB i 30% z grupy EWE). Z uwagi na fakt, że w publikacji nie podano median czasu do wystąpienia danego zdarzenia w ocenianej subpopulacji, przedstawiono jedynie liczbę pacjentów, u których ono wystąpiło. Dodatkowo przedstawiono wyniki badania METEOR dla OS i PFS w subpopulacji pacjentów leczonych uprzednio przeciwciałami monoklonalnymi anty-PD-1/PD-L1, którzy stanowili 5,4% pacjentów w ramieniu KAB i 4,3% pacjentów w ramieniu EWE. Większość z tych pacjentów (12/14 osób w grupie EWE i 16/18 osób w grupie KAB) otrzymywała anty-PD-1/PD-L1 w II lub kolejnych liniach leczenia.

Przeżycie całkowite

W subpopulacji pacjentów leczonych uprzednio ≥ 2 liniami leczenia inhibitorami receptora kinazy tyrozynowej VEGF nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w długości przeżycia całkowitego. Mediana OS w grupie KAB wyniosła 20,8 miesiąca, zaś w grupie EWE 17,2 miesiąca.

W subpopulacji pacjentów leczonych uprzednio przeciwciałami monoklonalnymi anty –PD-1/PD-L1 również nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w długości przeżycia całkowitego. Mediana OS nie została osiągnięta w grupie KAB po anty-PD-1/PD-L1, natomiast w grupie EWE po anty-PD-1/PD-L1 wyniosła 16,3 miesiąca.

Mediana przeżycia całkowitego w populacji ogólnej wyniosła 21,4 miesiąca w grupie otrzymującej KAB (95% CI: 18,7; bd) oraz 16,5 miesiąca w grupie EWE (95% CI: 14,7; 18,8). Prawdopodobieństwo wystąpienia ww. punktu końcowego było znamienne statystycznie o 34% większe w grupie KAB vs EWE, HR=0,66 (95% CI: 0,53; 0,83).

Jakość życia

Średnia wartość początkowa jakości życia wg FKS-19 w badaniu METEOR wynosiła 56,7 (SD=10,51) w grupie KAB i 57,1 (SD=10,17) w grupie EWE.

Średnia wartość początkowa jakości życia wg EQ-Index wynosiła 0,77 (SD=0,240) w grupie KAB i 0,80 (SD=0,184) w grupie EWE. Średnia wartość początkowa jakości życia wg EQ-VAS wynosiła 73,6 (SD=18,62) w grupie KAB i 74,1 (SD=17,50) w grupie EWE.

Wyniki dotyczące jakości życia wskazują na pogorszenie jakości życia w każdym ocenianym kwestionariuszu dla obu ramion badania.

Pogorszenie jakości życia mierzonej za pomocą FKS-19 nie było istotne klinicznie w grupie EWE, natomiast było istotne klinicznie w grupie KAB. W badaniu wykazano istotnie statystycznie większe pogorszenie jakości życia mierzonej za pomocą FKS-19 w grupie KAB niż w grupie EWE, MD=1,27 95%CI (0,68; 1,86).

Różnice między badanymi grupami mierzone za pomocą kwestionariuszy EQ-5D nie były istotne statystycznie.

Przeżycie wolne od progresji

Wyniki badania METEOR wskazują, że czas do wystąpienia progresji choroby u pacjentów w ≥ 2 linii leczenia inhibitorami receptora kinazy tyrozynowej VEGF, a także po uprzednim leczeniu anty-PD-1/PD-L1 był istotnie statystycznie dłuższy w grupie KAB niż w grupie EWE.

W subpopulacji pacjentów leczonych uprzednio ≥ 2 liniami leczenia inhibitorami receptora kinazy tyrozynowej VEGF mediana PFS w grupie KAB wyniosła 7,4 miesiąca, w grupie EWE 4,0 miesiąca. Prawdopodobieństwo wystąpienia ww. punktu końcowego było o 49% większe w grupie KAB vs EWE, HR=0,51 (95% CI: 0,35; 0,74).

Mediana PFS po anty-PD-1/PD-L1 nie została osiągnięta w grupie KAB i wyniosła 4,1 miesiąca w grupie EWE. Prawdopodobieństwo wystąpienia ww. punktu końcowego było o 78% większe w grupie KAB vs EWE, HR=0,22 (95% CI: 0,07; 0,65).

Mediana przeżycia bez progresji w populacji ogólnej wyniosła 7,4 (95% CI: 6,6; 9,1) miesiąca w grupie otrzymującej KAB oraz 3,9 (95% CI: 3,7; 5,1) miesiąca w grupie EWE. Prawdopodobieństwo wystąpienia ww. punktu końcowego było istotnie statystycznie o 34% większe w grupie KAB vs EWE, HR=0,66 (95% CI: 0,53; 0,83).

Odpowiedź na leczenie

W subpopulacji pacjentów leczonych uprzednio ≥ 2 liniami leczenia inhibitorami receptora kinazy tyrozynowej VEGF uzyskano istotnie statystycznie wyższy odsetek ORR w grupie KAB (16/95 17% pacjentów) vs EWE (4/99 4% pacjentów). Szansa wystąpienia ORR była 0 4,81 razy większa w grupie KAB vs EWE, OR=4,81 (95% CI: 1,55; 14,97).

W subpopulacji pacjentów po anty-PD-1/PD-L1 ORR uzyskało 4/18 (22%) pacjentów w grupie KAB, natomiast z grupy EWE żaden z pacjentów nie uzyskał ORR. Różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

W badaniu METEOR wykazano, że w populacji ogólnej badania:

- odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie był istotnie statystycznie wyższy w grupie pacjentów otrzymującej KAB (57/330, 17,3% pacjentów) w porównaniu do grupy przyjmującej EWE (11/328, 3,4% pacjentów). Szansa wystąpienia ORR była ok. 6 razy większa w grupie KAB vs EWE, OR=6,02 (95% CI: 3,09; 11,71);
- odsetek pacjentów z odpowiedzią częściową był istotnie statystycznie wyższy w grupie KAB (57/330, 17,3% pacjentów) niż w grupie EWE (11/328, 3,4% pacjentów). Szansa wystąpienia PR była ok. 6 razy większa w grupie KAB vs EWE, OR=6,02 (95% CI: 3,09; 11,71);
- odsetek pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby był istotnie statystycznie niższy w grupie KAB (41/330, 12,4% pacjentów) vs EWE (88/328, 26,8% pacjentów). Szansa wystąpienia SD była o 61% niższa w grupie KAB vs EWE, OR=0,39 (95% CI: 0,026; 0,58);
- żaden z pacjentów z grupy KAB oraz z grupy EWE nie uzyskał odpowiedzi całkowitej;
- w przypadku stabilizacji choroby różnice pomiędzy KAB i EWE nie osiągnęły istotności statystycznej.

Wyniki te uzyskano w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. *Intention to treat* ITT) w ramach głównej analizy ORR, przedstawionej przez niezależną komisję oceny danych radiologicznych.

Skuteczność praktyczna

Procopido 2018

Przeżycie całkowite

Mediana OS nie została osiągnięta. Roczne OS zostało uzyskane przez 65% pacjentów.

Przeżycie wolne od progresji

Mediana PFS wyniosła 8 miesięcy (zakres: 0,5-10,8 mies.).

Odpowiedź na leczenie

W zakresie odpowiedzi na leczenie raportowano:

- Odpowiedź obiektywną (ORR) u 35/96 (35%) pacjentów;
- Odpowiedź całkowitą (CR) u 0/96 (0%) pacjentów;
- Odpowiedź częściową (PR) u 35/96 (3%) pacjentów;
- Stabilizację choroby (SD) u 33/96 (34%) pacjentów;
- Progresję choroby (PD) u 28/96 (28%) pacjentów.

Bodnar 2019

Przeżycie całkowite

6-, 12-, 18 – miesięczne wskaźniki przeżycia całkowitego (OS) wynosiły odpowiednio: 85,6%; 70,4% oraz 65,1%.

Przeżycie wolne od progresji

Mediana PFS wyniosła 12,5 miesiąca.

Odpowiedź na leczenie

W zakresie odpowiedzi na leczenie raportowano:

- dla pacjentów z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym

- Odpowiedź częściową (PR) u 22/115 (19%) pacjentów;
- Stabilizację choroby (SD) u 64/115 (56%) pacjentów;
- Progresję choroby (PD) u 19/115 (17%) pacjentów;
- Wskaźnik korzyści klinicznych (CBR=CR+PR+SD) u 86/115 (75%) pacjentów;

- dla pacjentów z rakiem niejasnokomórkowym

- Odpowiedź częściową (PR) u 2/5 (40%) pacjentów;
- Stabilizację choroby (SD) u 0/5 (0%) pacjentów;
- Progresję choroby (PD) u 3/5 (60%) pacjentów.

Bezpieczeństwo

METEOR

Zgony

W badaniu METEOR (publikacja Choueiri 2016) wskazano, że w grupie KAB odnotowano 1 zgon związany z leczeniem (nie podano przyczyny) oraz 2 zgony w grupie EWE (przyczyną było zakażenie *Aspergillus* oraz zachłystowe zapalenie płuc).

W badaniu wystąpiła konieczność zmniejszenia dawki kabozantynibu w związku z działaniami niepożądanymi u 60% pacjentów. Zmniejszenie dawki ewerolimusu nastąpiło u 24% pacjentów.

Zdarzenia niepożądane

Dostępne wyniki badania METEOR wskazują na podobną częstość występowania zdarzeń niepożądanych (o dowolnym stopniu nasilenia) w obu ramionach: 92,1% w grupie KAB vs 91,9% w grupie EWE.

W grupie KAB w porównaniu do grupy EWE wykazano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia: anemii, kaszlu, duszności, wysypki i obrzęku obwodowego.

Jednocześnie w grupie KAB w porównaniu do grupy EWE wykazano istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia: zmęczenia, zmniejszenia apetytu, nudności, biegunki, zaparc, wymiotów i zmniejszenia masy ciała.

Do najczęściej raportowanych zdarzeń (wszystkie stopnie nasilenia) w badaniu METEOR w przypadku grupy pacjentów stosujących kabozantynib należały: biegunka (75%), zmęczenie (59%) oraz nudności (52%), natomiast w przypadku grupy pacjentów stosujących ewerolimus: zmęczenie (48%) oraz anemia (39%).

U 235 pacjentów (71%) w grupie KAB oraz u 193 pacjentów (60%) z grupy EWE odnotowano zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia nasilenia. Najczęściej występującymi takimi zdarzeniami były: nadciśnienie (15% w grupie KAB vs 4% w grupie EWE), biegunka (13% KAB vs 2% EWE), zmęczenie (11% KAB vs 7% EWE), erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (8% vs 1%), anemia (6% vs 17%), hiperglikemia (1% vs 5%) i hipomagnezemia (5% vs 0%).

W grupie stosującej kabozantynib zareportowano 130 przypadków (39%) poważnych zdarzeń niepożądanych w stopniu ≥ 3 oraz 129 (40%) w grupie ewerolimus. Wśród najczęściej występujących wskazano ból brzucha (3% w grupie CAB vs 1% w grupie EWE), wysięk opłucnowy (2% vs 2%), zapalenie płuc (2% vs 4%).

Procopido 2018

Zgodnie z wynikami badania redukcją dawki, z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (ang. *adverse events*, AEs) zastosowano u 40 (42%) pacjentów stosujących KAB. 5 (5%) pacjentów nie kontynuowało terapii z powodu wystąpienia AEs (zatorowość płucna, ciężkie krwawienie z przewodu pokarmowego, biegunka i zmęczenie). Jakiegokolwiek AEs odnotowano u 94% osób, w tym u 36% w stopniu 3. lub 4. Wśród naczęstszych AEs w jakimkolwiek stopniu wystąpiły: astenia (42%), biegunka (38%), zespół ręka–stopa (30%), zapalenie błony śluzowej (26%), nudności (21%) i nadciśnienie (21%). W stopniu 3. lub 4. najczęściej występowały: biegunka (7%), astenia (7%) i nadciśnienie (5%). Zgon z jakiegokolwiek przyczyny wystąpił u 32 pacjentów (33%).

Bodnar 2019

Zgodnie z wynikami badania ogólna częstość występowania zdarzeń niepożądanych niezależnie od związku przyczynowego wyniosła 100%. Zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia wystąpiły w 49% przypadków (56/115 pacjentów), wśród naczęstszych stwierdzono: zmęczenie (23%), erytrodyzestezję dłoniowo-podeszwową (12%), biegunkę (10%), nadciśnienie (5%) oraz toksyczne uszkodzenie wątroby (5%). Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożadanymi dowolnego stopnia były: zmęczenie (74%), niedoczynność tarczycy (67%), biegunka (61%), zmniejszenie apetytu (58%), toksyczne uszkodzenie wątroby (59%), utarta wagi (43%), erytrodestezja dłoniowo-podeszwowa (45%), nadciśnienie (44%), zapalenie jamy ustnej (42%), anemia (33%), wysypka (29%) oraz nudności (22%). Zdarzenia niepożądane uznane były za możliwe do opanowania. Nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem. Redukcją dawki z powodu wystąpienia działań niepożądanych zastosowano u 79 pacjentów (69%). U większości z nich, tj. 68 pacjentów (59%) zmniejszono dawkę początkową z 60 do 40 mg. 5 (4%) pacjentów przerwało leczenie z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Według ChPL Cabometyx do działań niepożądanych kabozantynibu występujących bardzo często ($\geq 1/10$) należą w zakresie poszczególnych układów i narządów:

- Zaburzenia krwi i układu chłonnego: niedokrwistość, limfopenia, neutropenia, małopłytkowość;
- Zaburzenia endokrynologiczne: niedoczynność tarczycy;
- Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: odwodnienie, zmniejszenie łaknienia, hiperglikemia, hipoglikemia, hipofosfatemia, hypoalbuminemia, hipomagnezemia, hiponatremia, hipokaliemia, hiperkaliemia, hipokalcemia, hiperbilirubinemia;
- Zaburzenia układu nerwowego: obwodowa neuropatia czuciowa, zaburzenie smaku, ból głowy, zawroty głowy;
- Zaburzenia naczyniowe: nadciśnienie tętnicze;
- Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: dysfonia, duszność, kaszel;
- Zaburzenia żołądka i jelit: biegunka, nudności, wymioty, zapalenie jamy ustnej, zaparcie, ból brzucha, niestrawność, ból w jamie ustnej, suchość błon śluzowych jamy ustnej;
- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, trądzikopodobne zapalenie skóry, wysypka, wysypka grudkowoplamista, suchość skóry, łysienie, zmiana koloru włosów;
- Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: ból kończyn, skurcze mięśni, bóle stawów;
- Zaburzenia nerek i dróg moczowych: białkomocz;
- Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: zmęczenie, zapalenie błon śluzowych, astenia;
- Badania diagnostyczne: zmniejszenie masy ciała, zwiększenie aktywności AlAT, AspAT i ALP w surowicy, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny, zwiększenie stężenia triglicerydów, zmniejszenie liczby białych krwinek, zwiększenie aktywności GGT, zwiększenie aktywności amylazy, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, zwiększenie aktywności lipazy.

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; Europejska Agencja Leków ang. *European Medicines Agency* - EMA; Agencja ds. Żywności i Leków ang. *Food and Drug Administration* - FDA) nie odnaleziono informacji/komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie rejestracyjne dla leku Cabometyx obejmuje leczenie w zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC) u dorosłych pacjentów, u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF). Oceniane wskazanie jest zawężone względem wskazania rejestracyjnego. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji jako pozytywna.

Ograniczenia analizy

Do najważniejszych ograniczeń wpływających na wiarygodność wnioskowania należą następujące kwestie:

- Odnaleziono tylko badanie kliniczne porównujące ocenianą interwencję z jednym z dwóch komparatorów, tj. ewerolimusem. Natomiast nie odnaleziono badań klinicznych porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ocenianej interwencji z aksytynibem;

- Do badania METEOR włączani byli pacjenci po co najmniej jednej linii leczenia z zastosowaniem wcześniej stosowanych inhibitorów receptora kinazy tyrozynowej VEGF (np. sorafenib, sunitynib, aksytynib, pazopanib, tiwozanib). Pacjenci w ≥ 2 linii leczenia stanowili jedynie 29% pacjentów z grupy KAB i 30% z grupy EWE, nie wyszczególniono, jaki odsetek badanych stanowili pacjenci w ≥ 3 linii leczenia. Dodatkowo w publikacjach nie wyszczególniono jakie dokładne sekwencje leczenia były stosowane u pacjentów ≥ 3 linią leczenia, a zatem nie jest możliwe określenie w jakim stopniu populacja badana odzwierciedla populację ocenianą;
- W badaniu METEOR nie podano median czasu przeżycia całkowitego i czasu bez progresji choroby dla subpopulacji ≥ 2 linii leczenia;
- Czas ekspozycji pacjentów na kabozantynib (mediana czasu leczenia: 8,3 mies.) był dłuższy niż na ewerolimus (mediana czasu leczenia: 4,4 mies.) o ok. 3,9 mies., na co należy zwrócić uwagę przy interpretacji wyników;
- Skuteczność praktyczną kabozantynibu oceniano na podstawie 2 badań jednoramiennych bez grupy kontrolnej. W badaniach tych uczestniczyli pacjenci, u których zastosowano co najmniej 1 linię leczenia. Odsetek pacjentów, u których stosowano kabozantynib w II linii leczenia wynosił 19-22%. Powyższe ogranicza wnioskowanie w zakresie analizowanego wskazania, które dotyczy terapii III i kolejnej linii leczenia.

Efektywność technologii alternatywnych

Zgodnie z wnioskiem komparatorami dla terapii kabozantynibem w III linii leczenia są: leczenie ewerolimusem lub aksytynibem, a także BSC w kolejnej linii leczenia. Leczenie niwolumabem, pomimo możliwości wykorzystania w III linii, nie zostało uznane za komparator, ponieważ niwolumab był już stosowany jako leczenie II rzutu.

W ramach analizy efektywności terapii alternatywnych przedstawiono podsumowanie wyników badań:

- AXIS (publikacja Motzer 2013), które dotyczyło porównania bezpośredniego aksytynibu i sorafenibu w drugiej linii leczenia przerzutowego raka nerkowokomórkowego;
- Stukalin 2018, wykorzystane do oceny efektywności terapii EWE, które dotyczyło również stosowania aksytynibu jako czwartej linii terapii.

Nie odnaleziono badań na temat skuteczności i bezpieczeństwa aksytynibu w trzeciej linii leczenia jasnokomórkowego raka nerki.

Wyniki opublikowane w pracy Motzer 2013 wykazują, że mediana przeżycia całkowitego (OS) dla aksytynibu wyniosła 20,1 mies. (95%CI:16,7–23,4), a mediana czasu do progresji choroby (PFS) osiągnęła 8,3 mies. (95%CI: 6,7–9,2). Ocena jakości życia pacjentów stosujących aksytynib w badaniu AXIS przy pomocy kwestionariuszy FSKI-15, FSKI-DRS i EQ-5D wykazała brak istotnych klinicznie zmian w trakcie leczenia oraz istotne klinicznie pogorszenie jakości życia obserwowane w chwili zakończenia leczenia, spowodowane w większości przypadków progresją choroby.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w badaniu AXIS u leczonych aksytynibem były: nadciśnienie tętnicze (17%), biegunka (11%) i zmęczenie (10%) (Motzer 2013).

Należy pamiętać, że badanie AXIS dotyczyło pacjentów w II linii leczenia, a więc z lepszym rokowaniem niż populacja oceniana.

Zgodnie z wynikami badania Stukalin 2018 mediana OS w grupie aksytynibu w IV linii leczenia wyniosła 18 miesięcy (95%CI: 12,4; 22,0), a mediana PFS 7,3 miesiąca (95%CI: 4,0; 11,2).

Ocena konkurencyjności cenowej

Na podstawie odnalezionych rekomendacji klinicznych jako komparatory dla wnioskowanego kabozantynib w III i kolejnej linii leczenia raka nerki przyjęto ewerolimus i aksytnib oraz BSC w kolejnej linii.

W oszacowaniach uwzględniono cenę kabozantynibu na podstawie wniosku oraz zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia. Ceny dla ewerolimusu i aksytnibu przyjęto na podstawie aktualnie obowiązującej listy refundacyjnej. W przypadku ewerolimusu do obliczeń wykorzystano cenę najtańszego refundowanego leku, tj. Everolimus Stada.

Dawkowanie leków przyjęto na podstawie ChPL porównywanych leków. Na podstawie ChPL określono dzienną dawkę kabozantynibu na 60 mg dziennie, a aksytnibu i ewerolimusu na 10 mg dziennie. Kabozantynib, ewerolimus, i aksytnib podawane są doustnie, w związku z czym w obliczeniach pominięto koszt podania leku jako koszt nieróżniący. Koszt opakowania leku Cabometyx jest stały, tj. nie zależy od dawki.

Zgodnie z oszacowaniami koszt 90-dniowej terapii brutto 1 pacjenta wynosi dla poszczególnych leków:

- kabozantynib:
 - ✓ koszt na podstawie wniosku dla dawki 60 mg: ██████████ zł;
 - ✓ koszt na podstawie listy refundacyjnej dla dawki 60 mg: 95 800,32 zł;
- ewerolimus: 15 445,08 zł;
- aksytnib: 58 174,20 zł.

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

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego liczebność populacji pacjentów z ocenianym wskazaniem może wynosić około 200 osób rocznie.

Koszt 90-dniowej terapii kabozantynibem dla dawki dziennej 60 mg dla 200 pacjentów wg ceny na podstawie złożonego wniosku wynosi ██████████ zł, zaś na podstawie ceny z aktualnej listy refundacyjnej 19,16 mln zł. Koszty 90-dniowego leczenia komparatorami, oszacowane na podstawie obowiązującej listy refundacyjnej wynoszą odpowiednio dla ewerolimusu 3,09 mln zł, a dla aksytnibu 11,63 mln zł.

Należy jednak zaznaczyć, że brak danych na temat rzeczywistych kosztów porównywanych leków, co stanowi ograniczenie powyższych oszacowań. Ponadto należy podkreślić, że w analogicznym wniosku dotyczącym oceny ewerolimusu, liczebność populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki wymagających leczenia III linią wskazana przez eksperta klinicznego wynosiła około 500 osób (2,5 razy więcej niż w przypadku aktualnie ocenianego wniosku). Zatem powyższe oszacowania obarczone są niepewnością dotyczącą liczebności populacji docelowej.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 5 wytycznych klinicznych odnoszących się do ocenianego problemu zdrowotnego, w tym 2 polskie:

- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2019;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2019;
- Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTU) 2019;
- European Association of Urology (EAU) 2018
- Spanish Society for Medical Oncology (SEOM) 2017;
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2013.

Odnalezione wytyczne (za wyjątkiem PTOK 2013, które zostały opublikowane przed wprowadzeniem kabozantynibu na rynek polski) wymieniają kabozantynib jako jedną z możliwych opcji do zastosowania w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego. W wytycznych ESMO 2019 wskazano, że u pacjentów leczonych uprzednio jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej oraz niwolumabem zalecane jest stosowanie kabozantynibu. W przypadku braku możliwości jego zastosowania zalecany jest aksytynib lub ewerolimus. W rekomendacjach NCCN 2019 u pacjentów w IV stadium zaawansowania jasnokomórkowego nerki w przypadku progresji choroby po I linii leczenia lub u pacjentów po nawrocie choroby kabozantynib został wskazany jako preferowana opcja leczenia, zaś ewerolimus i aksytynib wymieniono jako inne rekomendowane technologie. W przypadku wytycznych hiszpańskich SEOM 2017 kabozantynib rekomendowany jest w II i kolejnych liniach leczenia u pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, wcześniej leczonych lekami wpływającymi na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego. Kabozantynib został także wskazany w zalecaniach PTU 2019 wśród innych inhibitorów kinazy tyrozynowej (sorafenib, sunitynib, pazopanib, aksytynib, lenwatynib, tiwozanib), jako jedna z opcji terapeutycznych u pacjentów z zaawansowanym/przerzutowym rakiem nerki.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 16.10.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.5096.2019.3.AB), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych: Cabometyx (kabozantynib), tabletki, 60 mg, we wskazaniu: rak nerki (ICD-10: C64) w III i kolejnej linii leczenia, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 363/2019 z dnia 12 listopada 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Cabometyx (kabozantynib) we wskazaniu: rak nerki (ICD-10: C64) w III i kolejnej linii leczenia oraz raportu nr OT.422.89.2019, OT.422.97.2019 Cabometyx (kabozantynib) we wskazaniu rak nerki w ramach III oraz III i kolejnej linii leczenia (ICD-10 C64). Data ukończenia: 6 listopada 2019 r.