



## Opinia nr 87/2020

z dnia 31 lipca 2020 r.

### Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Cabometyx (kabozantynib) we wskazaniu: zaawansowany rak brodawkowaty nerki z przerzutami (ICD-10: C64.9), 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 2020 poz. 357) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Cabometyx (kabozantynib) we wskazaniu: zaawansowany rak brodawkowaty nerki z przerzutami (ICD-10: C64.9), 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 á 60 mg, we wskazaniu: zaawansowany rak brodawkowaty nerki z przerzutami (ICD-10: C64.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono trzy badania retrospektywne, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kabozantynibu (KAB) u pacjentów z niejasnokomórkowym rakiem nerkowokomórkowym (Prisciandaro 2019, Campbell 2018, Chanza 2018).

Zgodnie z wynikami odnoszącymi się do skuteczności KAB w badaniu Prisciandaro 2019 nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*), a roczne OS raportowano u około 60% pacjentów. W badaniu Campbell 2018 OS wyniosło 25,4 mies. (95% CI: 15,3; 35,4). Natomiast badaniu Chanza 2018 OS w 6 miesiącu terapii wyniosło 79% (70-86%), zaś w 12 miesiącu terapii wyniosło 51% (39-62%), a mediana przeżycia całkowitego wyniosła 12 miesięcy (9,2; 17,0). Mediana przeżycia wolnego od progresji (ang. *progression free survival*, PFS) wyniosła odpowiednio 7,83 mies. (zakres: 0,4; 13,4) w badaniu Prisciandaro 2019, 8,6 mies. (95%CI: 6,1; 14,7) w badaniu Campbell 2018 oraz 7,0 mies. (95%CI: 5,7; 9,0) w badaniu Chanza 2018.



Jednocześnie w przypadku ocenianego wniosku wyczerpano wszystkie dostępne i refundowane opcje terapeutyczne zgodnie z wytycznymi klinicznymi i obowiązującym programem lekowym leczenia raka nerki, a nieliczne odnalezione dowody naukowe wskazują na możliwe korzyści z zastosowania ocenianej technologii we wnioskowanej populacji pacjentów.

### **Przedmiot zlecenia**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku: Cabometyx (kabozantynib), tabletki á 60 mg, we wskazaniu: zaawansowany rak brodawkowaty nerki z przerzutami (ICD-10: C64.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL), 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.

Klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia wyróżnia 3 główne typy histologiczne raka nerki: typ jasnokomórkowy (80–90% przypadków), typ brodawkowaty (10–15% przypadków) i typ chromofobny (4–5% przypadków). Rak brodawkowaty/papilarny (ang. *papillary*) to drugi (po raku jasnokomórkowym) pod względem częstości podtyp histologiczny raka nerkowokomórkowego. Wyróżnia się dwa typy raka brodawkowatego nerki. W typie 1 brodawki są cienkie, pokryte komórkami o jasnej cytoplazmie i małym jądrze (stopień I i II wg Fuhrmana). W typie 2 utkanie raka jest bardziej heterogenne; brodawki są grubsze, komórki mają obfitą, ziarnistą, kwasochłonną cytoplazmę i większe, pleomorficzne jądro (stopień II–III wg Fuhrmana). Guzy w typie 2 z reguły mają większe rozmiary i wyższy stopień zaawansowania.

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 jest najczęstszym typem litego nowotworu (ok. 90% wszystkich nowotworów złośliwych nerki). Wśród chorych dominują mężczyźni (1,5:1), a szczyt zachorowań obserwuje się między 60. a 70. rokiem życia.

Rak nerkowokomórkowy niejasnokomórkowy stanowi 1-20% wszystkich RCC.

Zgodnie z badaniem EUROCARE-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**

Odnalezione wytyczne kliniczne jako terapie alternatywne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu zamiast ocenianej technologii lekowej wskazują: sunitynib lub ewerolimus lub niwolumab. Sunitynib jest zalecany u pacjentów uprzednio nieleczonych, co nie odpowiada ocenianej populacji. Natomiast ewerolimus jest nierefundowany w Polsce w rozpatrywanym wskazaniu i należy do tej samej grupy terapeutycznej co temsyrolimus, który zastosowano w ocenianym wniosku. Leczenie

niwolumabem jest zalecane po uprzednim leczeniu TKI, natomiast w ocenianym wniosku uprzednio zastosowano lek z grupy mTOR, co wyklucza niwolumab jako potencjalny komparator w analizowanym wskazaniu. Ponadto wytyczne kliniczne zalecają stosowanie tych leków na równi, nie wskazując możliwości ich sekwencyjnego stosowania.

Aktualnie, w Polsce, ramach programu lekowego B.10. „Leczenie raka nerki (ICD-10: C64)” refundowane są następujące substancje czynne: sunitynib, sorafenib, pazopanib, aksytynib, ewerolimus, niwolumab i temsyrolimus oraz będący przedmiotem oceny kabozantynib. W leczeniu raka niejasnokomórkowego (lub z nie dość wysoką komponentą raka jasnokomórkowego w utkaniu nowotworu, np. typ histologiczny rak brodawkowaty), w programie lekowym istnieje tylko jedna opcja leczenia, tj. leczenie temsyrolimusem w I linii i pacjent tę opcję wykorzystał. Natomiast zastosowanie ewerolimusu nie będzie uzasadnione klinicznie. W związku z powyższym ww. substancje czynne nie będą stanowić technologii alternatywnej stosowanej w rzeczywistej praktyce klinicznej.

Podsumowując, mając na uwadze powyższe i fakt, iż wniosek dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (założenie, iż u pacjentów z populacji docelowej wykorzystano wszystkie możliwe do zastosowania refundowane technologie medyczne) można stwierdzić, że brak jest technologii alternatywnej dla wnioskowanej, rozumianej jako aktywne leczenie.

Tym samym technologią alternatywą dla ocenianej technologii lekowej będzie najprawdopodobniej najlepsze leczenie wspomagające (BSC), które z zasady jest technologią refundowaną w Polsce.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Kabozantynib hamuje receptory kinaz tyrozynowych (RTK) związane ze wzrostem nowotworu i angiogenezą, patologiczną przebudową kości, opornością na leki i tworzeniem przerzutów nowotworu. Kabozantynib 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 to:

- Zaawansowany rak nerkowokomórkowy (RCC) u dorosłych pacjentów:
  - wcześniej nieleczonych, z grupy pośredniego lub niekorzystnego ryzyka;
  - u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF).
- Rak wątrobowokomórkowy u dorosłych uprzednio leczonych sorafenibem.

Oceniane wskazanie należy uznać za pozarejestracyjne (off-label), gdyż oceniany wniosek dotyczy zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, uprzednio leczonego temsyrolimusem, która to substancja czynna nie jest terapią celowaną na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego.

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

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań, w których populację stanowili jedynie pacjenci z zaawansowanym rakiem brodawkowatym nerki z przerzutami. W związku z powyższym w raporcie uwzględniono badania obejmujące populację szerszą, tj. pacjentów z niejasnokomórkowym rakiem nerkowokomórkowym:

- Campbell 2018 – jednośrodkowe badanie retrospektywne (dane gromadzone z rejestru pacjentów kliniki w Teksasie) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kabozantynibu w I lub w kolejnych liniach leczenia u pacjentów z niejasnokomórkowym rakiem

nerkowokomórkowym (90% pacjentów uprzednio otrzymało co najmniej jedną terapię przeciwnowotworową). Mediana całkowitego czasu terapii wynosiła 15 mies. (95% CI: 8,6; 19,1). Mediana czasu obserwacji dla przeżycia całkowitego wynosiła 20,6 mies. (95% CI: 11,4; 28,8). Do badania włączono N=30 pacjentów, wyniki skuteczności były dostępne dla 28 pacjentów. KAB był podawany jako leczenie I linii u 10% pacjentów (n=3), II linii – 23,3% (n=7), w kolejnych liniach – u 67% pacjentów (n=20). W ramach poprzednich terapii sunitynib przyjmowało 73,3% pacjentów, pazopanib (16,7%), aksytynib (23,3%), erlotynib (3,3%), erlotynib+bewacyzumab (6,7%), ewerolimus (43,3%), temsyrolimus (3,3%), sawolitynib (6,7%), kryzotynib+pazopanib (3,3%), inhibitory punktów kontrolnych (10%), chemioterapię (10%). Rodzaj utkania nowotworu: brodawkowaty: 57% (n=17), chromofobowy: 20% (n=6), niesklasyfikowany: 10% (n=3), translokacyjne: 6,7% (n=2), mięsakowate: 3,3% (n=1), wrzecionowatokomórkowy/śluzowokomórkowy: 3,3% (n=1).

- Chanza 2018 – wieloośrodkowe badanie retrospektywne, kohortowe oceniające skuteczność i bezpieczeństwo KAB u pacjentów z potwierdzonym niejasnokomórkowym rakiem nerkowokomórkowym (wykluczano pacjentów z etiologią mieszaną, tzn. komponentą raka jasnokomórkowego), z chorobą przerzutową. W badaniu mogli brać udział pacjenci leczeni którąkolwiek linią terapii. Mediana okresu obserwacji wynosiła 11 miesięcy (przedział międzykwartyłowy, ang. *interquartile range* IQR: 6-18), zbierano dane z lat 2015-2018. Do badania włączono 112 pacjentów, 59% pacjentów miało raka brodawkowego. 20% pacjentów nie przyjmowało wcześniej żadnej terapii, 28% pacjentów miało wcześniej jedną terapię, 29% pacjentów miało wcześniej dwie terapie, natomiast reszta pacjentów (24%) miało trzy lub więcej wcześniejszych terapii. W charakterystyce pacjentów wskazano, że wśród pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni: 35% pacjentów przyjmowało wcześniej inhibitor kinazy tyrozynowej, 11% pacjentów przyjmowało wcześniej immunoterapię, 32% pacjentów przyjmowało wcześniej inhibitor kinazy tyrozynowej oraz immunoterapię, natomiast 3% pacjentów przyjmowało inny lek.
- Prisciandaro 2019 – wieloośrodkowe (24 centra onkologiczne we Włoszech) badanie retrospektywne (*real-world data*) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo kabozantynibu (KAB) u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym niejasnokomórkowym rakiem nerkowokomórkowym (100% pacjentów uprzednio otrzymała co najmniej 1 terapię przeciwnowotworową). Mediana czasu leczenia wynosiła 7,7 miesiąca. Do badania włączono N=17 pacjentów. KAB stanowił terapię II linii u 6% pacjentów (n=1), III linii – u 24% (n=4), kolejnych linii – u 70% pacjentów (n=12). Rodzaj utkania nowotworu: brodawkowaty typ I: 18% (n=3), brodawkowaty typ II: 53% (n=9), chromofobowy: 18% (n=3), z kanalików zbiorczych Belliniego: 11% (n=2).

### Skuteczność kliniczna

#### Prisciandaro 2019

Zgodnie z wynikami badania w zakresie ocenianych punktów końcowych raportowano:

- OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*), mediana (mies.) – nie osiągnięto;
- roczne OS – ok. 60%;
- PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*), mediana (mies.) – 7,83 (zakres: 0,4; 13,4);
- ORR – wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*) – 35%;
- PR – odpowiedź częściowa (ang. *partial response*) – n=6 (35%) pacjentów;
- SD – stabilizacja choroby (ang. *stable disease*) – n=6 (35%) pacjentów;

- PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*) – n=5 (30%) pacjentów.

W badaniu Prisciandaro 2019 żaden z pacjentów nie osiągnął odpowiedzi całkowitej.

W badaniu Prisciandaro 2019 mediana czasu trwania odpowiedzi u pacjentów, którzy osiągnęli PR lub SD trwała 5,67 miesiąca.

#### Campbell 2018

Zgodnie z wynikami badania w zakresie ocenianych punktów końcowych raportowano:

- OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*), mediana (mies.) – 25,4 (95% CI: 15,3; 35,4);
- roczne OS – nie raportowano;
- PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*), mediana (mies.) – 8,6 (95% CI: 6,1; 14,7);
- ORR – wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*) – nie raportowano;
- PR – odpowiedź częściowa (ang. *partial response*) – n=4 (14,3%) pacjentów, w tym dwóch z nich miało raka typu brodawkowego;
- SD – stabilizacja choroby (ang. *stable disease*) – n=18 (64,2%) pacjentów;
- PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*) – n=6 (21,4%) pacjentów.

W badaniu Campbell 2018 nie uwzględniono punktu końcowego dotyczącego odpowiedzi całkowitej.

W badaniu Campbell 2018 5 pacjentów, u których raportowano PD kontynuowało terapię jeszcze przez ponad 6 miesięcy (zakres, 7-26) z wolnym postępowaniem choroby.

#### Chanza 2018

Zgodnie z wynikami badania:

- Przeżycie całkowite w 6 miesiącu terapii wyniosło 79% (70-86%), natomiast w 12 miesiącu terapii wyniosło 51% (39-62%). Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 12 miesięcy (9,2; 17,0), a 50 pacjentów zmarło;
- Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 7,0 miesięcy [95%CI: 5,7; 9,0];
- Obiektywną odpowiedź na leczenie, ocenianą przez badacza obecnego na miejscu, odnotowano u 30 ze 112 pacjentów (27% [95%CI: 19; 36]), w tym: 1 osoba z odpowiedzią całkowitą oraz 29 osób z odpowiedzią częściową.

U 53 pacjentów (47%) najlepszą odpowiedzią na leczenie była choroba stabilna. U 74% [95%CI: 65; 82] wszystkich pacjentów odnotowano ogólną korzyść kliniczną. Czterech pacjentów nie podlegało ocenie odpowiedzi na leczenie przez wzgląd na zbyt krótki okres terapii (<8 tygodni).

Pacjent z brodawkowym rakiem nerkowokomórkowym, który osiągnął odpowiedź całkowitą, 37 miesięcy przed nawrotem choroby w formie przerzutów miał przeprowadzoną nefrektomię radykalną. Podczas leczenia pazopanibem w I linii, najlepszą odpowiedzią jako odnotowano była choroba stabilna. Leczenie to otrzymywał przez 30 tygodni przed usunięciem przerzutów w formie zmian skórnych. Po 3 miesiącach terapii KAB miał znaczącą odpowiedź częściową, a po 6 miesiącach terapii KAB osiągnął całkowitą odpowiedź na leczenie w płucach oraz węzłach chłonnych.

Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli obiektywną odpowiedź na leczenie różnił się w zależności od typu histologicznego raka nerkowokomórkowego i dla raka brodawkowego wynosił 27% [95%CI: 17; 40] – 18 z 66 pacjentów.

U 30 pacjentów, którzy mieli guz z cechami mięsakowatymi, 6 osiągnęło obiektywną odpowiedź na leczenie (20% [95%CI: 8; 39]), mediana czasu do niepowodzenia leczenia wyniosła 5,1 miesiąca [95%CI:

2,8; 6,2], a 12-miesięczne przeżycie całkowite wyniosło 25% [95%CI: 8; 47]. U 13 z 51 pacjentów z guzem bez cech mięsakowatych odnotowano obiektywną odpowiedź na leczenie (25% [95%CI: 14; 40]), mediana czasu do niepowodzenia leczenia wyniosła 7,4 miesiąca [95%CI: 4,6; 11,0], a 12-miesięczne przeżycie całkowite wyniosło 48% [95%CI: 31; 64].

W momencie analizy danych, 74 pacjentów przerwało leczenie KABO, podczas gdy 38 osób pozostawało w trakcie terapii KABO. Powody niepowodzenia leczenia obejmowały: progresję choroby (63 pacjentów; 85%), toksyczność leczenia (5 pacjentów; 7%), preferencje pacjenta (2 osoby; 3%), preferencje lekarza (1 pacjent; 1%) oraz inne (3 pacjentów; 4%).

Mediana czasu do niepowodzenia leczenia wyniosła 6,7 miesiąca [95%CI: 5,5; 8,6].

Odsetek pacjentów, którzy nie doświadczyli niepowodzenia leczenia w 6 miesiącu terapii wyniósł 55% (44-64%), natomiast w 12 miesiącu terapii wyniósł 27% (18-38%).

Biorąc pod uwagę rokowanie (wg IMDC), wśród 9 pacjentów z rokowaniem korzystnym (ang. *favourable-risk disease*) odnotowano najdłuższy czas do niepowodzenia leczenia (11 miesięcy [95%CI: 6,2; n.o.]), podczas gdy wśród 71 pacjentów z rokowaniem pośrednim (ang. *intermediate-risk disease*) wyniósł on 6 miesięcy [95%CI: 4,6; 7,8], a wśród 29 pacjentów z rokowaniem niekorzystnym (ang. *poor-risk disease*) wyniósł 8,0 miesięcy [95%CI: 3,7; 15,9].

Żaden z pacjentów nie miał przerzutów wyłącznie w kościach, ale wśród 49 pacjentów jednym z miejsc przerzutów raka nerkowokomórkowego były kości. Wśród tych osób 20% osiągnęło obiektywną odpowiedź na leczenie [95%CI: 10; 34] – korzyść kliniczną odnotowano u 78% z nich [95%CI: 63; 88], a 12-miesięczne przeżycie całkowite wyniosło 44% [95%CI: 27; 60]. Natomiast wśród 63 pacjentów bez przerzutów w kościach 32% [95%CI: 21; 45] osiągnęło obiektywną odpowiedź na leczenie – korzyść kliniczną odnotowano u 71% z nich [95%CI: 59; 82], a 12-miesięczne przeżycie całkowite wyniosło 57% [95%CI: 41; 71].

W publikacji przedstawiono również wyniki leczenia osiągane w zależności od linii leczenia jaką stanowił KAB. W porównaniu pacjentów wcześniej nieleczonych, do osób, dla których KAB stanowił kolejną linię leczenia: odsetek pacjentów, którzy osiągnęli obiektywną odpowiedź na leczenie wyniósł odpowiednio 23% [95%CI: 8; 45] oraz 28% [95%CI: 19; 38], natomiast 12-miesięczne przeżycie całkowite wyniosło odpowiednio 60% [95%CI: 29; 81] oraz 49% [95%CI: 36; 61].

Analizując wyniki w odniesieniu do typu leczenia, jakie przyjmował wcześniej pacjent odsetki pacjentów, którzy osiągnęli obiektywną odpowiedź na leczenie wyniosły: 28% [95%CI: 15; 45] u pacjentów leczonych wcześniej jedynie inhibitorem kinazy tyrozynowej, 33% [95%CI: 10; 65] u pacjentów leczonych wcześniej jedynie immunoterapią oraz 28% [95%CI: 14; 45] u pacjentów leczonych wcześniej zarówno inhibitorem kinazy tyrozynowej, jak i immunoterapią. 12-miesięczne przeżycie całkowite wyniosło odpowiednio 54% [95%CI: 36; 70], 27% [95%CI: 1; 66] oraz 48% [95%CI: 28; 66].

### *Bezpieczeństwo*

#### Prisciandaro 2019

Zgodnie z wynikami badania konieczność redukcji dawki KAB w związku ze zdarzeniami niepożądanymi wystąpiła u 8 pacjentów (47%) – u większości z nich (6 osób) redukcja następowała z dawki początkowej wynoszącej 60 mg. Tylko 1 pacjent (6%) przerwał leczenie w związku ze zdarzeniami niepożądanymi niezwiązanymi z rakiem nerkowokomórkowym.

Zdarzenia niepożądane jakiegokolwiek stopnia wystąpiły u 94% pacjentów. Najczęstszymi były: astenia (41%), biegunka (35%), zwiększenie poziomu aminotransferaz (35%), zapalenie błon śluzowych (35%), zespół dłoń-stopą (24%), niedoczynność tarczycy (24%), nudności (18%) oraz nadciśnienie (18%). Inne zdarzenia niepożądane związane z układem pokarmowym oraz sercowe zdarzenia niepożądane były zgłaszane z mniejszą częstotliwością.

Zdarzenia niepożądane 3 lub 4 stopnia wystąpiły u 41% pacjentów. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi 3 lub 4 stopnia były: biegunka i astenia – po 11% pacjentów.

Zdarzeniami niepożądanymi, które doprowadziły do redukcji dawki były: zwiększenie poziomu aminotransferazy 3 stopnia ciężkości, biegunka 3 stopnia ciężkości oraz zmęczenie.

Nie zaobserwowano zdarzeń niepożądanych 5 stopnia ciężkości. Podczas okresu obserwacji w badaniu Prisciandaro 2019 wystąpiło 5 zgonów (30% pacjentów) i wszystkie z nich były związane z progresją choroby.

#### Campbell 2018

Zgodnie z wynikami badania u 17 pacjentów odnotowano konieczność zredukowania dawki KAB ze względu na skutki uboczne (ang. *side-effects*).

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi ogółem były: zmęczenie (63%), biegunka (57%), reakcje skórne dłoniowo-podeszwowe (37%), nadciśnienie (30%), spadek masy ciała/anoreksja (27%), nudności (23%), zapalenie błon śluzowych (13%), zakrzepica żył głębokich/zatorowość płucna (13%) oraz białkomocz nerczycowy (7%).

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3-4 były: zmęczenie (3%), reakcje skórne dłoniowo-podeszwowe (7%), nadciśnienie (7%), zakrzepica żył głębokich/zatorowość płucna (13%) oraz białkomocz nerczycowy (7%). Inne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 wystąpiły u 10% pacjentów.

W badaniu Campbell 2018 nie raportowano zgonów.

#### Chanza 2018

Zgodnie z wynikami badania najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi, jakiegokolwiek stopnia ciężkości, związanymi z zastosowanym leczeniem, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów były: zmęczenie (58 pacjentów; 52%), biegunka (38 pacjentów; 34%), toksyczność skórna (wysypka oraz erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa: 35 pacjentów, 31%), nudności (33 pacjentów; 29%), nadciśnienie (31 pacjentów; 28%), transaminazemia (24 pacjentów; 21%), zapalenie błon śluzowych (22 pacjentów; 20%), niedoczynność tarczycy (17 pacjentów; 15%), wymioty (11 pacjentów; 10%) oraz trombocytopenia (7 pacjentów; 6%).

U 17% pacjentów (19 osób) wystąpiły zdarzenia niepożądane 3 stopnia ciężkości. Najczęstszymi były: toksyczność skórna (5 pacjentów; 4%) i nadciśnienie (4 pacjentów; 4%).

U 5 pacjentów (7%) konieczne było przerwanie leczenia kabozantynibem z powodu jego toksyczności, u 51 pacjentów (46%) wymagało zmniejszenia dawki z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, natomiast u 44 pacjentów (39%) konieczne było czasowe lub trwałe zaprzestanie podawania KAB z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem.

W trakcie trwania obserwacji odnotowano 69 zgonów - 63 z nich nastąpiły w związku z progresją choroby, a 6 z nich w mniej niż miesiąc po zaprzestaniu podawania KAB, bez odnotowania progresji choroby. Nie zaobserwowano zgonów związanych z toksycznym działaniem KAB.

#### *Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa*

Według ChPL Cabometyx do bardzo często ( $\geq 1/10$ ) występujących działań niepożądanych należą:

- zaburzenia krwi i układu chłonnego w postaci: niedokrwistość,
- zaburzenia endokrynologiczne w postaci: niedoczynność tarczycy,
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania w postaci: zmniejszenia łaknienia, hipomagnezemia, hipokaliemia,
- zaburzenia układu nerwowego w postaci: zaburzenia smaku, ból głowy, zawroty głowy,

- zaburzenia naczyniowe w postaci: nadciśnienie tętnicze, krwotok,
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia w postaci: dysfonia, duszność, kaszel,
- zaburzenia żołądka i jelit w postaci: biegunka, nudności, wymioty, zapalenie jamy ustnej, zaparcia, ból brzucha, niestrawność, ból nadbrzusza,
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej w postaci: erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, wysypka,
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej w postaci: ból kończyn,
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania w postaci: zmęczenie, zapalenie błon śluzowych, astenia, obrzęki obwodowe,
- nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych w postaci: zmniejszenie masy ciała, zwiększenie aktywności ALAT i AspAT w surowicy.

#### *Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania*

Wskazanie, którego dotyczy wnioszek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Cabometyx. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka. Zatem brak jest możliwości stwierdzenia czy ocena relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania jest pozytywna.

#### *Ograniczenia analizy*

Do najważniejszych ograniczeń wpływających na wiarygodność wnioskowania należą następujące kwestie:

- W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań RCT oceniających skuteczność i bezpieczeństwo kabozantynibu we wnioskowanej populacji. Brak jest również dowodów naukowych porównujących KAB z innym leczeniem w analizowanym wskazaniu;
- Odnaleziono jedynie trzy badania retrospektywne odnoszące się do ocenianej technologii, które nie są klasyfikowane na najwyższych poziomach klasyfikacji doniesień naukowych według wytycznych AOTMiT. Zatem wyniki i wnioski płynące z doniesień naukowych tego typu należy traktować z ostrożnością.
- W dwóch z włączonych do przeglądu badań (Campbell 2018, Prisciandaro 2019 ) liczebność badanych prób jest niska. Ponadto populacja pacjentów biorących udział w badaniach nie jest w pełni zgodna z wnioskowaną – pacjenci z rakiem brodawkowatym stanowią odpowiednio 57% populacji badania Campbell 2018, 59% populacji badania Chanza 2019 oraz 71% populacji badania Prisciandaro 2019. W badaniu Campbell 2018 3% pacjentów przyjmowało wcześniej temsyrolimus. W badaniu Chanza 2019 nie zidentyfikowano informacji jaki odsetek pacjentów przyjmował temsyrolimus jako wcześniejsze leczenie. W badaniu Prisciandaro 2019 wskazano ile linii leczenia mieli uprzednio pacjenci, natomiast nie podano informacji, jakie terapie przed KAB otrzymywali pacjenci. Powyższe kwestie ograniczają wnioskowanie w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii;
- W badaniach Campbell 2018 i Prisciandaro 2019 nie podawano wyników dla subpopulacji wyszczególnianych względem linii leczenia. W badaniu Campbell 2018 nie podawano również wyników dla subpopulacji leczonej uprzednio temsyrolimusem;
- W żadnym z badań nie oceniano jakości życia pacjentów;
- Badania pod kątem jakości zostały ocenione wg skali NICE12 (zgodnie z wytycznymi HTA AOTMiT 2016). Badanie Prisciandaro 2019 uzyskało 6/8 pkt (brak stwierdzenia, że pacjenci



byli włączani kolejno oraz brak przedstawienia wyników w podziale na podgrupy pacjentów). Badanie Campbell 2018 uzyskało 5/8 pkt (badanie nie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku, nie sprecyzowano kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów, brak stwierdzenia, że pacjenci byli włączani kolejno);

- Brak jest długoterminowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii.

#### *Efektywność technologii alternatywnych*

Mając na uwadze odnalezione wytyczne kliniczne w ocenianym wskazaniu brak jest możliwości zidentyfikowania aktywnej technologii alternatywnej. W związku z powyższym nie przeprowadzono analizy efektywności technologii alternatywnych.

#### **Ocena konkurencyjności cenowej**

Z uwagi na brak alternatywnych opcji terapeutycznych w ramach oceny konkurencyjności cenowej przedstawiono jedynie koszty stosowania wnioskowanego leku.

Podsumowując, zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia koszt 3 miesięcznej terapii wynosi ██████████ brutto. Koszt ten jest ██████████ w porównaniu z wyliczonym na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia (95 800,32 PLN brutto).

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej ceny leków (w tym ewentualnego zastosowanego instrumentu podziału ryzyka).

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

Zgodnie z odnalezionymi danymi epidemiologicznymi odsetek pacjentów z RCC o utkaniu brodawkowatym może wynosić zależnie od źródła danych ok. 16% lub 10-15% przypadków. Jednak powyższe informacje są niewystarczające by dokonać oszacowań populacji docelowej dla ocenianego wniosku z uwagi na brak danych o odsetku pacjentów leczonych w II linii oraz ze względu na fakt, że nie jest znany odsetek pacjentów leczonych temsirolimusem. Tym samym, ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL.

W związku z powyższym odstąpiono od oszacowań wydatków płatnika publicznego w zakresie finansowania wnioskowanej technologii.

#### **Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 4 wytyczne kliniczne odnoszące się do ocenianego wskazania, w tym 1 polskie:

- European Association of Urology (EAU) 2020 europejskie;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2020 amerykańskie;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2019 europejskie;
- Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTU) 2019 polskie.

Odnalezione wytyczne międzynarodowe jako terapie alternatywne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu zamiast kabozantynibu wskazują: sunitynib lub ewerolimus (NCCN 2020) lub niwolumab (ESMO 2019). Sunitynib jest zalecany pacjentów uprzednio nieleczonych, natomiast ewerolimus jest nierefundowany w Polsce w rozpatrywanym wskazaniu, jednak należy do tej samej grupy terapeutycznej co temsirolimus, który przyjmował już pacjent z wniosku.

Leczenie niwolumabem jest zalecane po uprzednim leczeniu TKI, więc sytuacja ta nie ma zastosowania w ocenianym przypadku, gdyż zgodnie z wnioskiem uprzednio zastosowano leczenie temsyrolimusem (lek z grupy mTOR).

Wytyczne kliniczne zalecają stosowanie ww. leków na równi, nie wskazując możliwości ich sekwencyjnego stosowania.

W wytycznych PTU 2019 przedstawiono możliwe do zastosowania terapie w leczeniu pacjentów z zaawansowanym / przerzutowym rakiem nerki ogółem. Jednak nie wskazano, czy zalecenia dotyczą typu jasno- czy niejasnokomórkowego raka nerki. Zgodnie z wytycznymi istotnym elementem leczenia tych chorych jest immunoterapia wykorzystująca m.in. ipilimumab, niwolumab, interferon alfa, bewacyzumab oraz interleukinę 2. Ważną rolę odgrywają również terapie celowane z inhibitorami kinazy tyrozynowej (sorafenib, sunitynib, pazopanib, aksytynib, kabozantynib, lenwatinib, tiwozanib) oraz inhibitory mTOR (temsirolimus, ewerolimus). Stosowane terapie systemowe mogą być ze sobą łączone, a odpowiednie leczenia dobiera się dzięki modelowi *The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium* (IMDC).

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

*/dokument podpisany elektronicznie/*

#### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 03.07.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.1652.2020.1.SG) odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Cabometyx (kabozantynib), tabletki powlekane á 60 mg, we wskazaniu: zaawansowany rak brodawkowaty nerki z przerzutami (ICD-10: C64.9), 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 186/2020 z dnia 27 lipca 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Cabometyx (kabozantynib) we wskazaniu: zaawansowany rak brodawkowaty nerki z przerzutami (ICD-10: C64.9) oraz raportu nr OT.422.77.2020 „Cabometyx (kabozantynib) we wskazaniu: zaawansowany rak brodawkowaty nerki z przerzutami (ICD-10: C64.9)”, data ukończenia: 22 lipca 2020 r.