



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 219/2020 z dnia 7 września 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Cabometyx (kabozantynib) we wskazaniu: zaawansowany rak nerkowokomórkowy (ICD-10: C64) – II linia leczenia

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Cabometyx (kabozantynib), tabletki á 60 mg, we wskazaniu: zaawansowany rak nerkowokomórkowy (ICD-10: C64) – II linia leczenia.*

#### Uzasadnienie

##### Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

*Rak nerkowokomórkowy stanowi ok. 90% wszystkich nowotworów złośliwych nerki. Pięcioletnie przeżycie raportowane jest u około 60% chorych, natomiast w przypadku chorych z przerzutami tylko u < 20%.*

*Wniosek dotyczy pacjentki chorej na raka jasnokomórkowego z przerzutami do płuc, po jednostronnej nefrektomii z limfadenektomią. Obecnie pacjentka jest w stanie progresji choroby, po I linii leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (w ramach badania klinicznego).*

*Zgodnie z treścią obowiązującego programu lekowego B.10 „leczenie raka nerki (ICD-10: C64)” kabozantynib jest stosowany w przypadku udokumentowanego niepowodzenia wcześniejszego leczenia z zastosowaniem sunitynibu, sorafenibu, aksytynib lub pazopanibu. Nie ma zatem możliwości zrefundowania terapii kabozantynibem po terapii skojarzonej niwolumabem i ipilimumabem. Pacjentka nie ma też dostępnych żadnych innych refundowanych opcji terapeutycznych.*

*W ramach dotychczasowych ocen wskazanego produktu leczniczego Rada Przejrzystości uznała m.in. za zasadne finansowanie leku w trybie ratunkowego dostępu do technologii lekowych w III linii leczenia u pacjenta leczonego w I linii sunitynibem, a następnie niwolumabem, w związku z brakiem dostępności leczenia w ramach programu lekowego (opinia z dnia 12 listopada 2019 r.).*



### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Kabozantynib jest inhibitorem licznych receptorów kinaz tyrozynowych, w tym MET i VEGF. Lek Cabometyx jest zarejestrowany do stosowania w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u dorosłych pacjentów: 1) nieleczonych wcześniej, z grupy pośredniego lub niekorzystnego ryzyka; 2) u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego. Leczenie należy kontynuować do czasu, w którym pacjent nie będzie już odnosić korzyści klinicznych z leczenia lub do momentu wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności.

W analizowanym przypadku u pacjentki w pierwszej linii zastosowano niwolumab i ipilimumab, stąd oceniane wskazanie nie mieści we wskazaniu zarejestrowanym.

Ocenę skuteczności kabozantynibu w II linii leczenia po wcześniejszym niepowodzeniu immunoterapii oparto o 5 badań retrospektywnych. Łącznie kabozantynib zastosowano u 60 osób. Wyniki raportowano jednak dla pacjentów stosujących w pierwszej linii immunoterapię z wykorzystaniem różnych inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych, zarówno w monoterapii, jak i w schematach złożonych (w tym również niwolumab + ipilimumab). Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji raportowana w badaniu Shah 2019 wyniosła 15,2 mies. (95%CI: 7,9; NR). W badaniu McGregor 2020 podano wyniki dotyczące czasu do niepowodzenia terapii – 8,1 mies. (95%CI 3,6; 15,0). Mediana czasu do przerwania leczenia oszacowana w badaniu Graham 2019 wyniosła 11,4 mies. (95%CI: 6,8; 15,0). Prawdopodobieństwo rocznego przeżycia w badaniach opisanych w publikacjach Shah 2019, Graham 2019 i McGregor 2020 wynosiło odpowiednio 74% (95%CI: 54; 100), 83% (95%CI: 27; 97) i 55% (95%CI: 32; 73). Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi raportowano z kolei na poziomie 33% (Barata 2018), 50% (Graham 2019), 47% (Shah 2019) i 43% (McGregor 2020).

Wytyczne EAU 2019 (aktualizacja 2020) rekomendują, by u pacjentów leczonych wcześniej połączeniem ipilimumabu z niwolumabem (leczenie standardowe dla I linii, obok terapii pembrolizumabem z aksytynibem), w II leczenia stosować terapię celowaną jakimkolwiek VEGF-TKI, niestosowanym wcześniej (zalecenie oparte na opinii ekspertów).

Według wytycznych ESMO 2019 (aktualizacja 2020) u pacjentów uprzednio leczonych z zastosowaniem rekomendowanych opcji leczenia, czyli ipilimumab + niwolumab albo pembrolizumab + aksytynib, w drugiej linii leczenia zalecana jest terapia VEGF-TKI (siła dowodów III, stopień rekomendacji B), bez określenia opcji preferowanej. Podkreślono też, że dane dotyczące skuteczności terapii w przypadku wystąpienia progresji choroby lub nietolerancji leczenia wskazanych opcji z I linii są ograniczone, a istniejące perspektywne doniesienia

dotyczące stosowania VEGF-TKI w II linii leczenia po niepowodzeniu I linii opartej na immunoterapii ograniczają się do aksytynibu, kabozantynibu i tywozanibu, które były badane zazwyczaj u pacjentów stosujących niwolumab w monoterapii. Z kolei w rekomendacjach NCCN 2020, u pacjentów w IV stadium zaawansowania jasnokomórkowego raka nerki, kabozantynib został wskazany jako preferowana opcja leczenia w przypadku progresji choroby po I linii leczenia lub u pacjentów po nawrocie choroby (kategoria 1). Wytyczne te jako terapię preferowaną pierwszej linii wymieniają ipilimumab + niwolumab, aksytynib + pemrolizumab oraz kabozantynib.

#### Bezpieczeństwo stosowania

W świetle ChPL najczęstsze ciężkie działania niepożądane (występujące u  $\geq 1\%$  pacjentów) związane ze stosowaniem leku Cabometyx w populacji pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym to: biegunka, nadciśnienie tętnicze, odwodnienie, hiponatremia, nudności, zmniejszone łaknienie, zatorowość, zmęczenie, hipomagnezemia, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa.

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Dla wskazania, którego dotyczy wnioski, EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka. Zgodnie jednak z informacją przedstawioną przez EMA, skala efektów stosowania kabozantynibu w zaawansowanym raku nerki jest klinicznie istotna i jest to opcja terapeutyczna w grupie pacjentów z wysoce niezaspokojonymi potrzebami zdrowotnymi. Skutki uboczne stosowania leku Cabometyx są zaś podobne do innych inhibitorów kinazy tyrozynowej i uważa się je za możliwe do opanowania (z uwzględnieniem konieczności redukcji dawki). Korzyści płynące ze stosowania produktu Cabometyx przewyższają zatem ryzyko.

#### Konkurencyjność cenowa

W świetle zlecenia Ministerstwa Zdrowia koszt netto 3-miesięcznej terapii jest wysoki (██████████).

#### Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Analizowane wskazanie obejmuje pacjentów z jasnokomórkowym rakiem nerki po niepowodzeniu w I linii terapią nierefundowaną ze środków publicznych, stąd nie ma możliwości określenia na podstawie dostępnych danych liczebności populacji docelowej.

#### Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Pacjentka, której dotyczy wnioski, nie spełnia kryteriów rozpoczęcia leczenia substancjami czynnymi stosowanymi w programie lekowym. Przyjmując za wytycznymi NCCN 2020 kabozantynib jako jedyną preferowaną opcję leczenia II linii, można przyjąć, że dla wnioskowanej technologii brak jest aktywnego

*komparatora. Z kolei uwzględniając wytyczne ESMO 2019 (aktualizacja 2020), które nie przewidują opcji preferowanych spośród VEGF-TKI, ale wskazują na istnienie badania dla aksytynibu po niepowodzeniu inhibitorów punktów kontrolnych, oraz wytyczne NCCN 2020, w których aksytynib wprowadzie nie jest opcją preferowaną, ale rekomendacja dotycząca jego stosowania oparta jest na dowodach wysokiej jakości, jako potencjalną technologię alternatywną dla ocenianej technologii lekowej przyjęto aksytynib. Wyniki dotyczące skuteczności komparatora są zbliżone do kabozantynibu.*

*Uwzględniając, że obecnie brak jest w Polsce technologii refundowanych w II linii leczenia po terapii skojarzonej niwolumabem i ipilimumabem, opisywanej w najnowszych wytycznych jako rekomendowana, jak również dostępne dowody naukowe oraz wytyczne europejskie i amerykańskie, wskazujące na kabozantynib jako preferowaną w takim przypadku opcję leczenia, w ocenie Rady Przejrzystości oceniany wniosek należy uznać za zasadny.*

#### **Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.422.96.2020 „Cabometyx (kabozantynib) we wskazaniu: zaawansowany rak nerkowokomórkowy (ICD-10: C64) – II linia leczenia”, data ukończenia: 02.09.2020 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

*Dane zakreślone kolorem czarnym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (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 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (Ipsen Poland Sp. z o.o.).