



## Opinia nr 109/2020

z dnia 11 września 2020 r.

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

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 5 badań retrospektywnych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kabozantynibu (KAB) i innych inhibitorów kinazy tyrozynowej działających na receptor czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF-TKI) w II linii leczenia raka nerki po niepowodzeniu immunoterapii z wykorzystaniem inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych (ICB), w tym także niwolumabu (NIV) i ipilimumabu (IPI) (Auvray 2019, Shah 2019, Barata 2018, Graham 2019, McGregor 2020).

W badaniu Auvray 2019 nie podano odrębnych wyników dla KAB. Natomiast przedstawiono wyniki łącznie dla pacjentów, u których zastosowano VEGF-TKI drugiej generacji, tj. KAB i aksytynib (AKS) w II linii leczenia po niepowodzeniu leczenia NIW + IPI. Oszacowana mediana przeżycia całkowitego (OS) nie została osiągnięta, a mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) wyniosła 7 mies.

W badaniu Shah 2019 w wyniku zastosowania KAB po niepowodzeniu pierwszej linii leczenia z zastosowaniem ICB w monoterapii lub ICB w różnych schematach złożonych (w tym NIW + IPI) mediana PFS wyniosła 15,2 mies.



W badaniu McGregor 2020 podano natomiast wyniki dotyczące czasu do niepowodzenia terapii (TTF), który oszacowano na poziomie 8,1 mies.

W badaniu Barata 2018 w subpopulacji pacjentów stosujących w pierwszej linii leczenia wyłącznie NIW lub NIW + IPI, mediany PFS nie osiągnięto.

W badaniu Graham 2019 mediana czasu do przerwania leczenia (TTD) wyniosła 11,4 mies.

Prawdopodobieństwo rocznego przeżycia wynosiło odpowiednio 74%, 83% i 55% odpowiednio w badaniach Shah 2019, Graham 2019 i McGregor 2020.

Wskaźnik ORR oszacowano na poziomie 33%, 50%, 47% i 43% odpowiednio w badaniach Barata 2018, Graham 2019, Shah 2019 i McGregor 2020.

Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa komparatora - aksytynibu są zbliżone do kabozantynibu.

Należy podkreślić, że w przypadku ocenianego wniosku wyczerpano wszystkie dostępne i refundowane opcje terapeutyczne. Zatem uwzględniając fakt, 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 biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, wskazujące na możliwe korzyści z zastosowania ocenianej technologii we wnioskowanej populacji pacjentów oraz wytyczne europejskie i amerykańskie, wskazujące na kabozantynib jako preferowaną w takim przypadku opcję leczenia, finansowanie ocenianej technologii we wnioskowanym wskazaniu uznaje się za zasadne.

### **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 nerkowokomórkowy (ICD-10: C64), 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 2020 r., poz. 1398).

### **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).

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.

Nowotwory nerki stanowią około 3% nowotworów u ludzi dorosłych. Jego największą częstość odnotowuje się w Europie Zachodniej i w Stanach Zjednoczonych. Rak nerkowokomórkowy jest najczęstszym typem łitego nowotworu (ok. 90% wszystkich nowotworów złośliwych nerki). RCC występuje 2 razy częściej u mężczyzn niż u kobiet. Najczęściej rozwija się u osób po 40 r.ż., średni wiek

pacjentów w chwili rozpoznania wynosi około 60 lat, chociaż może dotyczyć również małych dzieci, nawet w wieku 6 miesięcy.

Standaryzowany współczynnik zapadalności (na 100 000 osób na rok) na nowotwory złośliwe nerki (głównie zachorowania na RCC, bez uwzględniania raka miedniczki nerkowej) w Polsce, w 2017 r. wyniósł 10,33 dla mężczyzn i 5,41 dla kobiet. Natomiast standaryzowany współczynnik zgonów na nowotwory złośliwe nerki (głównie zachorowania na RCC, bez uwzględniania raka miedniczki nerkowej) w Polsce, w 2017 r. wyniósł 4,51 dla mężczyzn i 1,83 dla kobiet.

W 2017 r. nowotwory złośliwe nerki stanowiły w Polsce 3,8% wszystkich nowotworów złośliwych wśród mężczyzn i 2,5% wśród kobiet. Według Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2017 roku w Polsce odnotowano 5 232 nowych zachorowań (3 144 u mężczyzn i 2 088 u kobiet) i 2 464 zgonów (1 525 u mężczyzn i 939 u kobiet) spowodowanych 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%. Według badania EUROCARE-5 standaryzowane względne wskaźniki 5-letnich przeżyć wśród chorych z nowotworem nerki zdiagnozowanym w latach 2000–2007 w Europie wyniosły 60,6% (95% CI: 60,2-61,0). Najlepsze wskaźniki odnotowano w Europie południowej i Środkowej, prawdopodobieństwo przeżycia wzrosło we wszystkich regionach Europy w badanym okresie. W Polsce standaryzowany względny wskaźnik 5-letniego przeżycia wyniósł 55,1% (95% CI: 53,1-57,2).

### **Alternatywne technologie medyczne**

Zgodnie z najnowszymi europejskimi wytycznymi u pacjentów uprzednio leczonych skojarzeniem niwolumab + ipilimumab zalecane jest zastosowanie drobnocząsteczkowych inhibitorów kinaz tyrozynowych receptora śródbłonkowo-naczyniowego czynnika wzrostu (VEGF-TKI), mimo iż dowody na ich skuteczność w II linii leczenia po immunoterapii są ograniczone. Wytyczne ESMO 2019 (aktualizacja 2020) wskazują, iż prospektywne dane dostępne są jedynie dla aksytynibu, a kabozantynib i tywozanib były badane zazwyczaj u pacjentów stosujących niwolumab w monoterapii. W związku z tym, obecnie brak jest preferencyjnych terapii VEGF-TKI określonych do stosowania w przedmiotowym wskazaniu. W wytycznych amerykańskich NCCN 2020 terapią preferowaną w II linii leczenia obok kabozantynibu jest niwolumab w monoterapii lub w analizowanym skojarzeniu, który nie może stanowić komparatora dla wnioskowanej technologii, ze względu na jego wykorzystanie w ramach I linii leczenia. Wytyczne NCCN 2020 jako inne technologie niepreferowane zalecają stosowanie aksytynibu (kategoria 1), aksytynibu z pembrolizmabem (kategoria 2A) lub awelumabem (kategoria 3), pazopanibu (kategoria 2A) i sunitynibu (kategoria 2A), ewerolimusu (kategoria 2A), lenwatinibu w skojarzeniu z ewerolimusem (kategoria 1). Wytyczne nie wskazują sekwencji stosowanych terapii.

Należy wskazać, że żadna z ww. substancji czynnych nie jest zarejestrowana w analizowanym wskazaniu.

Zgodnie ze zleceniem wnioskowane wskazanie obejmuje jasnokomórkowego raka nerki w fazie rozsiewu, po niepowodzeniu terapii I linii, opartej o ipilimumab + niwolumab, tj.: terapii rekomendowanej przez najnowsze wytyczne NCCN 2020 i ESMO 2019 (aktualizacja 2020), jednakże niefinansowanej ze środków publicznych w Polsce.

Aktualnie, w Polsce, w programie lekowym B.10. „Leczenie raka nerki (ICD-10: C64)” w II linii leczenia refundowane są następujące substancje czynne: sunitynib, pazopanib, aksytynib, ewerolimus, niwolumab oraz będący przedmiotem oceny kabozantynib.

Należy zaznaczyć, że w przypadku ocenianego wniosku nie są spełnione kryteria rozpoczęcia leczenia II linii ww. substancjami czynnymi. W przypadku ocenianego kabozantynibu pacjenci są kwalifikowani do terapii w II linii leczenia po udokumentowanym niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na VEGF stosowanej jako jedyne leczenie. Podsumowując, obecnie

brak jest w Polsce technologii refundowanych w II linii leczenia raka nerki po terapii skojarzonej niwolumabem i ipilimumabem. Zatem można założyć, iż u pacjentów z populacji wnioskowanej wykorzystano wszystkie możliwe do zastosowania refundowane technologie medyczne.

Biorąc pod uwagę wytyczne ESMO 2019 i ich aktualizację z 2020 r., które nie wskazują jasno pozycji terapii skojarzonej ewerolimusem i lenwatynibem, a także niższą niż dla VEGF-TKI siłę rekomendacji dla stosowania tego skojarzenia w analizowanym wskazaniu, wykluczono to skojarzenie z grona potencjalnych komparatorów dla wnioskowanej technologii, pomimo iż wytyczne NCCN 2020 wskazują, iż rekomendacja dotyczące tego skojarzenia oparta jest na wysokiej jakości dowodach.

Przyjmując za wytycznymi NCCN 2020 kabozantynib jako jedyną preferowaną opcję leczenia II linii, po wykluczeniu terapii niwolumabem można przyjąć, iż dla wnioskowanej technologii brak jest aktywnego komparatora.

Niemniej uwzględniając w rozważaniach również wytyczne ESMO 2019 (aktualizacja 2020), które nie wskazują opcji preferowanych spośród VEGF-TKI, ale wskazują na istnienie badania dla aksytnibu po niepowodzeniu inhibitorów punktów kontrolnych oraz wytyczne NCCN 2020, w których aksytnib wprawdzie nie jest opcją preferowaną, ale rekomendacja dotycząca jego stosowania oparta jest na dowodach wysokiej jakości, jako potencjalną technologię alternatywną dla ocenianego kabozantynibu przyjęto aksytnib.

### **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 śródbłónka naczyń). Ponadto kabozantynib hamuje inne kinazy tyrozynowe, w tym receptor GAS6 (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, receptor czynnika komórek macierzystych (KIT), TRKB, fms-podobną kinazę tyrozynową 3 (FLT3) i TIE-2.

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 śródbłónka naczyniowego (VEGF).
- Rak wątrobowokomórkowy u dorosłych uprzednio leczonych sorafenibem.

Oceniane wskazanie należy uznać za pozarejestracyjne (off-label), gdyż oceniany wniosek dotyczy zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, leczonego w pierwszej linii niwolumabem i ipilimumabem, które to substancje czynne nie stanowią terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłónka naczyniowego.

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

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 5 badań retrospektywnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo kabozantynibu (KAB) w II-linii leczenia po niepowodzeniu immunoterapii z wykorzystaniem inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych (ICB), w tym także niwolumabu (NIV) i ipilimumabu (IPI):

- Auvray 2019 – badanie retrospektywne. Celem badania była ocena efektywności klinicznej stosowania VEGF-TKI w II linii leczenia po niepowodzeniu terapii niwolumab-ipilimumab. Okres obserwacji: mediana 22 mies. (95%CI: 19; NR). Liczba pacjentów N=33, w tym stosujących kabozantynib 2 (6%), sunitinib: 17 (51,5%), aksytnib: 8 (24,2%); pazopanib: 6 (18,2%).

- Barata 2018 – wieloośrodkowe badanie retrospektywne. Celem badania była ocena skuteczności terapii VEGFR-TKI po progresji raka nerkowokomórkowego, jasnokomórkowego w I linii leczonego immunoterapią. Okres obserwacji: mediana okresu obserwacji od rozpoczęcia II linii leczenia wyniosła 13 miesięcy. Liczba pacjentów N=31, w tym stosujących kabozantynib 4 (12%), aksytynib n=16 (48%); pazopanib n=9 (27%); sunitynib n=4 (12%).
- Shah 2019 – badanie retrospektywne oceniające efektywność kliniczną stosowania VEGFR-TKI w II linii leczenia po niepowodzeniu immunoterapii z wykorzystaniem inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych. Okres obserwacji: mediana 14,9 mies. – całkowita populacja pacjentów. Liczba pacjentów N=70, w tym stosujących kabozantynib 20 (28%), aksytynib: 25 (36%), pazopanib: 19 (27%), sunitynib: 6 (9%).
- Graham 2019 – badanie retrospektywne (dane pozyskano z dokumentacji medycznej pacjentów z 8 ośrodków klinicznych w latach 2010-2018). Cel badania stanowiło opisanie schematu leczenia i ocena klinicznej skuteczności terapii celowanej u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym z przerzutami (mRCC, ang. *metastatic renal cell carcinoma*), którzy otrzymali wcześniej terapię immunologiczną. Okres obserwacji: obejmował okres od rozpoczęcia terapii celowanej VEGFR-TKI lub inhibitorami kinazy mTOR do daty ostatniego pomiaru lub zgonu. Liczba pacjentów N=255, w tym stosujących kabozantynib 64 (25,1%), aksytynib: 83 (32,6%), sunitynib: 31 (12,2%), bewacyzumab: 2 (0,8%), pazopanib: 29 (11,4%), sorafenib: 11 (4,3%), temsytolimus: 5 (2,0%), ewerolimus: 30 (11,8%).
- McGregor 2020 – wieloośrodkowe badanie retrospektywne, w którym oceniano skuteczność kabozantynibu po niepowodzeniu leczenia immunoterapią ukierunkowaną na immunologiczne punkty kontroli (ang. *immune checkpoint inhibitors* ICB). Okres obserwacji: mediana czasu od rozpoczęcia leczenia kabozantynibem – 12 mies. (zakres <1-33 mies.). Liczba pacjentów N=86, w tym 12 pacjentów (14%) stosowało kabozantynib po poprzednim leczeniu schematem ICB + ICB. Pozostałe schematy stosowane w poprzednich liniach leczenia: ICB w monoterapii: 43 (50%), ICB + TKI: 25 (29%), ICB + inne: 6 (7%).

W związku z brakiem dowodów z wyższego poziomu jakości oraz małą liczbą pacjentów stosujących KAB w ww. badaniach, w niniejszej analizie przedstawiono w formie skrótowej także wyniki randomizowanego badania METEOR, w którym porównywano skuteczność kabozantynibu i ewerolimusu w II linii leczenia u dorosłych pacjentów z zaawansowanym jasnokomórkowym rakiem nerki, którzy byli wcześniej leczeni m.in. z wykorzystaniem immunoterapii opartej o anty-PD-1/PD-L1 (m.in. niwolumab):

- METEOR (Choueiri 2015, Choueiri 2016, Cella 2018, Powles 2018) – randomizowane, międzynarodowe, wieloośrodkowe, otwarte badanie fazy III, w układzie grup równoległych. Okres obserwacji: grupa kabozantynibu: mediana 18,7 mies. (IQR 16,1–21,1); grupa ewerolimusu: mediana 18,8 mies. (IQR 16,0-21,2). Hipoteza: *superiority*. Liczba pacjentów: grupa kabozantynibu n=330, grupa ewerolimusu n=328.

Analizę kliniczną dla komparatora, tj. aksytynibu (AKS) stosowanego w II linii leczenia, oparto o wyniki raportowane w czterech ww. badaniach retrospektywnych (Auvray 2019, Barata 2018, Graham 2019, Shah 2019). Dodatkowo, z uwagi na ograniczonej jakości dowody i niewielką populację ocenianą w ww. badaniach, do analizy włączono badanie prospektywne II fazy, Ornstein 2019, w którym AKS stosowano w różnych liniach leczenia po niepowodzeniu terapii ICB, w tym terapii NIW+IPI:

- Ornstein 2019 – prospektywne, wieloośrodkowe badanie II fazy. Celem badania była ocena efektywności klinicznej aksytynibu stosowanego w dawkach dobranych indywidualnie po niepowodzeniu terapii ICB. Okres obserwacji: 8,7 mies. (IQR 3,7–14,2). Liczba pacjentów: N=40. Ostatnia stosowana terapia: ICB + ICB: 7 pacjentów, w tym 6 pacjentów NIW + IPI (15%), 1 durvalumab + tremelimumab (3%); ICB–monoterapia: 28 pacjentów (70%) (niwolumab,

atezolizumab, durvalumab odpowiednio u 25 (63%), 2 (5%), 1 (3%) pacjentów); ICB + antyVEGF (BEW lub ATZ): 2 (5%); ICB + inne: 3 (8%).

### Skuteczność kliniczna

#### Wyniki badań retrospektywnych – kabozantynib (KAB) w II linii leczenia

Badanie Auvray 2019 stanowi jedyne, w którym oceniano efektywność kliniczną inhibitorów kinazy tyrozynowej działających na receptor czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF-TKI), w tym kabozantynibu (u 2 pacjentów) w II-linii leczenia wyłącznie po niepowodzeniu leczenia niwolumabem i ipilimumabem, tj. schematu stosowanego w I linii leczenia w analizowanym przypadku. Jednocześnie w publikacji nie raportowano odrębnych wyników dla KAB. Wyniki przedstawiono łącznie dla populacji stosującej kabozantynib i aksytynib, tj. VEGF-TKI drugiej generacji.

W pozostałych odnalezionych 4 badaniach retrospektywnych (Shah 2019, Barata 2018, Graham 2019, McGregor 2020) przedstawiono wyniki dotyczące stosowania KAB po niepowodzeniu immunoterapii z wykorzystaniem inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych (ICB), w tym także niwolumabu i ipilimumabu. Immunoterapię stosowano w monoterapii (ICB-monoterapia) i/lub w leczeniu złożonym (ICB + ICB – głównie NIW + IPI, ICB + TKI, ICB + inne).

W badaniu Auvray 2019 nie podano odrębnych wyników dla kabozantynibu. Podano natomiast wyniki łącznie dla pacjentów (n=10), u których zastosowano VEGF-TKI drugiej generacji, tj. KAB i AKS w II linii leczenia po niepowodzeniu leczenia NIW + IPI. Oszacowana mediana przeżycia całkowitego (ang. *overall survival* OS) nie została osiągnięta, a mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. *progression free survival* PFS) wyniosła 7 mies. (95%CI: 5; NR – nie osiągnięta).

W wyniku zastosowania KAB po niepowodzeniu pierwszej linii leczenia z zastosowaniem ICB w monoterapii lub ICB w różnych schematach złożonych (w tym NIW + IPI) mediana PFS raportowana w badaniu Shah 2019 (n=20) wyniosła 15,2 mies. (95%CI: 7,9; NR). W badaniu McGregor 2020 (n=28) podano natomiast wyniki dotyczące czasu do niepowodzenia terapii (ang. *time to failure* TTF), który oszacowano na poziomie 8,1 mies. (95%CI 3,6; 15,0).

W subpopulacji pacjentów stosujących w pierwszej linii leczenia wyłącznie NIW lub NIW + IPI, mediany PFS nie osiągnięto w badaniu Barata 2018 (n=3), natomiast mediana czasu do przerwania leczenia (ang. *time-to-treatment discontinuation* TTD) oszacowana w badaniu Graham 2019 (n=7) wyniosła 11,4 mies. (95%CI: 6,8; 15,0).

Prawdopodobieństwo rocznego przeżycia wynosiło odpowiednio 74% (95%CI: 54; 100), 83% (95%CI: 27; 97), i 55% (95%CI: 32; 73) w badaniach opisanych w publikacjach Shah 2019, Graham 2019 i McGregor 2020.

Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate* ORR) raportowano na poziomie 33%, 50%, 47% i 43% odpowiednio w badaniach Barata 2018, Graham 2019, Shah 2019 i McGregor 2020.

#### Badania dodatkowe METEOR – kabozantynib vs ewerolimus

Wyniki badania METEOR przedstawiono w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. W przypadku, gdy było możliwe, podano wyniki dla subpopulacji pacjentów, u których zastosowano anty-PD-1/PD-L1 (m. in. niwolumab) w drugiej lub kolejnych liniach leczenia.

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w długości przeżycia całkowitego w subpopulacji pacjentów leczonych uprzednio anty-PD-1/PD-L1 (m. in. niwolumabem). Mediana OS nie została osiągnięta w grupie KAB (n=18), natomiast w grupie ewerolimusu (EWE) (n=14) wyniosła 16,3 miesiąca.

Czas do wystąpienia progresji choroby u pacjentów był istotnie statystycznie o 78% dłuższy w grupie KAB niż w grupie EWE. Mediana PFS w grupie KAB nie została osiągnięta, a w populacji EWE wyniosła 4,1 mies. (iloraz hazardów HR=0,22, 95% CI: 0,07; 0,65).

Wskaźnik ORR był wyższy w grupie pacjentów leczonej kabozantynibem w porównaniu do grupy przyjmującej ewerolimus (4 pacjentów, 22% vs 0%). U wszystkich tych pacjentów raportowano osiągnięcie odpowiedzi częściowej, natomiast nie obserwowano wystąpienia odpowiedzi całkowitej.

#### *Bezpieczeństwo*

#### Wyniki badań retrospektywnych

Odrębne dane dotyczące profilu bezpieczeństwa kabozantynibu (po niepowodzeniu terapii ICB, niezależnie od linii stosowania) raportowano w publikacji McGregor 2020, w którym KAB stanowił jedyną ocenianą interwencję. Natomiast w badaniach Auvray 2019, Barata 2018 i Shah 2019 przedstawiono wyniki ogółem dla populacji całkowitej włączonej do badania, niezależnie od zastosowanego inhibitora VEGF i typu uprzedniej immunoterapii. Tym samym, z wyjątkiem badania McGregor 2020, przedstawione poniżej informacje dotyczą ocenianej interwencji, komparatora oraz innych inhibitorów VEGF.

#### Auvray 2019

Zgodnie z wynikami badania zdarzenia niepożądane (ang. *adverse event* AE) obserwowano u wszystkich analizowanych pacjentów (n=33). Wystąpienie co najmniej jednego AE stopnia  $\geq 3$  obserwowano u 14/33 pacjentów (42%): zespół dłoniowo-podeszwowy (n=3, 9%), wysypkę (n=1, 3%), nadciśnienie (n=2, 6%), zatorowość płucną (n=2, 6%), krwotok (n=1, 3%), biegunkę (n=2, 6%) i zapalenie wątroby (n=1, 3%).

#### Barata 2018

Zgodnie z wynikami badania u 73% pacjentów leczonych w ramach II linii inhibitorami kinaz tyrozynowych (aksytynib, kabozantynib, pazopanib, sunitynib) odnotowano zdarzenia niepożądane. Najczęściej zgłaszane AE (dowolnego stopnia) dotyczyły: zmęczenia (36% pacjentów), biegunki (30%), i zapalenia błon śluzowych (24%). Zdarzenia niepożądane stopnia 3-ego lub 4-ego odnotowano u 10 pacjentów, dotyczyły one podwyższonego poziomu prób wątrobowych (ang. *liver function tests* LFT) (n=3), biegunki (n=2), zapalenia błon śluzowych (n=2), zmęczenia (n=1), nadciśnienia (n=1), zmniejszonej liczby płytek krwi (n=1) oraz zespołu nerczycowego (n=1).

#### Shah 2019

Zgodnie z wynikami badania nie raportowano zdarzeń prowadzących do przerwania terapii wśród pacjentów leczonych KAB. Ogółem, w wyniku wystąpienia AE terapię przerwano u 12/70 pacjentów (27%). U 5/12 pacjentów jako przyczynę przerwania terapii wskazano podwyższony poziom transaminazy (wszystkie przypadki u pacjentów leczonych pazopanibem), u 4/12 zmęczenie lub anoreksję/utratę masy ciała oraz krwawienie z przewodu pokarmowego oraz rozwarstwienia aorty u pojedynczych pacjentów. Konieczność co najmniej jednej redukcji dawki odnotowano u 32/70 (45,7%). Nie obserwowano wystąpienia zgonów związanych ze stosowaniem VEGF-TKI.

#### McGregor 2020

Zgodnie z wynikami badania AE związane z zastosowanym leczeniem wymagające redukcji dawki wystąpiły u 39/86 (45%) pacjentów, najczęściej: zmęczenie (27% pacjentów), zespół dłoniowo-podeszwowy (16%), biegunka (10%), anoreksja (6%), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (6%).

AE prowadzące do przerwania leczenia raportowano u 14/86 pacjentów (16,3%). Jako te występujące u więcej niż 1 pacjenta wskazano: zmęczenie, zaburzenia wyników testów wątrobowych, toksyczność płucna (każde u 2 pacjentów).

#### Badania dodatkowe METEOR – kabozantynib vs ewerolimus

W subpopulacji pacjentów po uprzedniej terapii anty-PD-1/PD-L1, wystąpienie zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$  stopnia raportowano u 15/18 (83%) w grupie KAB vs 9/14 (64%) w grupie EWE (różnica nie była znamienna statystycznie). Wśród najczęściej występujących wskazano zmęczenie (28% w grupie KAB

vs 14% w grupie EWE), zespół ręka-stopa (17% vs 7%), anemia (11% vs 14%), nadciśnienie (22% vs 0%), astenia (11% vs 0%).

#### *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.

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (m.in. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; European Medicines Agency – EMA, Food and Drug Administration – FDA, Światowa Organizacja Zdrowia – WHO) odnaleziono następujące informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii:

- URPL – nie zidentyfikowano żadnych doniesień z zakresu bezpieczeństwa stosowania technologii lekowej Cabometyx.
- FDA – odnaleziono komunikat z marca 2016 r. dotyczący bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Cometriq (kabozantynib w kapsułkach). Produkty lecznicze kabozantynib w tabletkach (Cabometyx) i kabozantynib w kapsułkach (Cometriq) nie są równoważne biologicznie i nie należy ich stosować zamiennie, z tego względu komunikatu odnoszącego się do produktu Cometriq (kabozantynib w kapsułkach) nie zostały przytoczone w niniejszym raporcie.

Odnaleziono również komunikat z 26.06.2020 r. dotyczący potencjalnych sygnałów na temat poważnego ryzyka / nowych informacji o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego Cabometyx z okresu styczeń – marzec zidentyfikowanych przez system zgłaszania zdarzeń niepożądanych FDA (FEARS).

Stosowanie inhibitorów czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) w tym Cabometyxu może wiązać się z wystąpieniem zdarzenia niepożądanego w postaci rozwarstwienia tętniaka i tętnicy. W związku z powyższym FDA ocenia potrzebę podjęcia działań regulacyjnych.

- EMA – nie odnaleziono aktualnych sygnałów bezpieczeństwa odnoszących się do działań niepożądanych innych niż opisane w ChPL Cabometyx.



### *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:

- nie odnaleziono badań RCT dotyczących stosowania kabozantynibu u pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki po niepowodzeniu terapii niwolumab + ipilimumab;
- do analizy podstawowej włączono badania retrospektywne, w których liczebność pacjentów, stosujących kabozantynib w II linii leczenia była niewielka, łącznie 60 pacjentów (Auvray 2019 – 2 pacjentów; Graham – 7, McGregor - 28; Shah 2019 – 20 oraz Barata 2018 – 3 pacjentów). Brak jest również szczegółowego raportowania wyników dla przedmiotowej subpopulacji;
- w większości włączonych badań (wyjątek stanowi badanie Auvray 2019) wyniki dla kabozantynibu raportowano dla pacjentów stosujących w pierwszej linii immunoterapię z wykorzystaniem różnych inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych, zarówno w monoterapii, jak i w różnych schematach złożonych (w tym również niwolumab + ipilimumab). Nie przedstawiono odrębnych danych dla pacjentów leczonych uprzednio wyłącznie niwolumabem + ipilimumabem. Tym samym populacja w badaniach Shah 2019, Barata 2019, Graham 2019 i McGregor 2020 nie odpowiada w pełni charakterystyce populacji wnioskowanej, u której niwolumab z ipilimumabem stosowano w badaniu klinicznym, a następnie sam ipilimumab z uwagą na silną reakcję związaną z infuzją po niwolumabie;
- w badaniu Auvray 2019, które stanowi jedyne odnalezione badanie oceniające efektywność kabozantynibu w II-linii leczenia wyłącznie po niepowodzeniu leczenia NIW + IPI, tj. schematu stosowanego w I linii leczenia w analizowanym przypadku, nie raportowano odrębnych wyników dla KAB. Dodatkowo kabozantynib był stosowany jedynie przez 2 pacjentów.
- brak jest długoterminowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii.

### *Efektywność technologii alternatywnych*

Analogicznie jak w przypadku kabozantynibu, analizę dla komparatora – aksytynibu (AKS) w II linii leczenia oparto o wyniki raportowane w badaniach retrospektywnych Auvray 2019, Barata 2018, Graham 2019, Shah 2019. Dodatkowo przedstawiono wyniki prospektywnego badania Ornstein 2019, w którym AKS, w różnych liniach leczenia, stosowano po niepowodzeniu terapii ICB, w tym terapii niwolumabem + ipilimumabem. Poniżej przedstawiono podsumowanie wyników.

#### Aksytynib (AKS) w II linii leczenia

Mediana PFS oszacowana w badaniu Auvray 2019 u pacjentów, u których zastosowano AKS w drugiej linii leczenia (n=8) wyniosła 7 mies. (95%CI: 5; NR). Mediana OS nie została osiągnięta.

Natomiast mediany PFS raportowane odpowiednio w badaniach Barata 2018 (n=14) i Shah 2019 (n=25) wyniosły odpowiednio 6,4 mies. (95%CI: 4,7; 8,1) i 13,2 mies. (95%CI: 8,6; NR).

W badaniu Graham 2019 (n=12) raportowano wyniki dotyczące czasu do niepowodzenia terapii, który oszacowano na poziomie 10,2 mies. (6,5; NR). Prawdopodobieństwo rocznego przeżycia wynosiło odpowiednio 87% (95%CI: 74; 100) i 89% (95%CI: 45; 98) w publikacjach Shah 2019 i Graham 2019.

Wskaźnik ORR na poziomie 29%, 58% i 42% raportowano w badaniach Barata 2018, Graham 2019 i Shah 2019.

### Dodatkowe badanie - Ornstein 2019

W publikacji nie raportowano odrębnych wyników dla akstynibu stosowanego w II linii leczenia. W związku z powyższym wyniki dotyczą całej populacji stosującej akstynib w badaniu, niezależnie od linii leczenia i typu uprzednio stosowanej ICB.

W momencie odcięcia danych, 10 z 40 pacjentów (25%) było leczonych przez okres, którego mediana wyniosła 15 miesięcy (IQR: 13-24).

Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 8,8 miesiąca (95%CI: 5,7; 16,6).

U 18/40 pacjentów (45%) odnotowano obiektywną odpowiedź na leczenie. Całkowitą odpowiedź osiągnął 1 pacjent (3%), natomiast częściową odpowiedź 17 (43%). Wśród 12/18 pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie akstynibem, 12 osób miało trwałą odpowiedź utrzymującą się co najmniej 12 miesięcy.

Większość z pacjentów, która odpowiedziała na leczenie akstynibem (14 z 18 pacjentów, 78%) dostawała jako uprzednią terapię leczenie skierowane na VEGF. U 4 z 11 pacjentów (36%), którzy otrzymali terapię akstynibem jako leczenie II linii oraz u 14 z 29 pacjentów (48%), którzy otrzymali terapię akstynibem jako leczenie III lub kolejnej linii, odnotowano obiektywną odpowiedź na leczenie. 15 z 25 pacjentów (60%) leczonych ICB przez okres krótszy niż 6 miesięcy oraz 3 z 15 pacjentów (20%) leczonych ICB dłużej niż 6 miesięcy osiągnęło odpowiedź na leczenie (wynik nie był istotny statystycznie).

Stabilizację choroby obserwowano u 18 pacjentów (45%). Progresja choroby wystąpiła u 4 pacjentów (10%).

W eksploracyjnej analizie post hoc nie wykazano jasnego związku pomiędzy wcześniejszym stosowaniem rodzaju inhibitora punktu kontrolnego a odpowiedzią na leczenie akstynibem (schemat oparty o inhibitor PD-L1 vs inhibitor PD-1; schemat ipilimumab+niwolumab vs monoterapia niwolumabem).

W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa zgodnie z wynikami badania nie raportowano wystąpienia zgonów związanych z zastosowanym leczeniem. Jako najczęściej raportowane AE jakiegokolwiek stopnia wskazano: zmęczenie (33/40 (83%), nadciśnienie (30/40 (75%), zespół ręka-stopa (26/40 (65%); Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi 3 stopnia były: zmęczenie (3/40 pacjentów, 8%), nadciśnienie (24/40 pacjentów, 60%) oraz zespół ręka-stopa (3/40 pacjentów, 8%). Ciężkie AE związane z zastosowanym leczeniem raportowano u 8/40 pacjentów (20%), najczęściej: odwodnienie (n=4) biegunka (n=2).

### **Ocena konkurencyjności cenowej**

Podsumowując, zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia koszt 3 miesięcznej terapii kabozantynibem (wykorzystanie 3 opakowań leku) wynosi [REDAKTOWANE] brutto. Koszt ten jest [REDAKTOWANE] w porównaniu z wyliczonym na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia (88 996,32 PLN brutto).

Jako terapie alternatywną dla kabozantynibu przyjęto akstynib (produkt leczniczy Inlyta 5 mg tabl. powl.). Na podstawie ChPL Inlyta założono, że zalecana dawka akstynibu wynosi 5 mg dwa razy na dobę. Przyjmując cenę 1 opakowania leku Inlyta zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia oszacowany koszt 90-dni terapii akstynibem (3,2 opakowania) wynosi 58 174,20 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**

Analizowane wskazanie obejmuje pacjentów z jasnokomórkowym rakiem nerki, po niepowodzeniu terapii I linii – niwolumabem i ipilimumabem, tj.: terapią nierefundowaną ze środków publicznych w Polsce, stąd brak jest możliwości określenia populacji docelowej na podstawie danych NFZ. Według opinii eksperta klinicznego liczba pacjentów leczonych w II linii leczenia będzie zbliżona do liczby pacjentów leczonych w I linii.

Zatem w celach poglądowych przedstawiono scenariusz maksymalny oszacowania wpływu na budżet płatnika publicznego, w którym niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem podlega refundacji i zastępuje wszystkie dotychczas stosowane terapie I linii refundowane w ramach programu lekowego B.10 „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”, a kabozantynib jest stosowany u wszystkich pacjentów po I linii. Należy mieć na uwadze, iż wariant ten jest znacznie przeszacowany i oparty na założeniach niemożliwych do realizacji w praktyce klinicznej.

Zgodnie z danymi NFZ w 2019 r. w ramach programu lekowego B.10 „Leczenie raka nerki (ICD-10: C64)” w pierwszej linii leczenia substancjami czynnymi: temsylolimus, pazopanib, sorafenib i sunitynib leczonych było 1 926 pacjentów.

Zakładając, że wszyscy ww. pacjenci w przypadku pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia będą stosowali analizowaną technologię lekową przez 3 miesiące koszt terapii brutto, przy przyjęciu cen i dawkowania leku na podstawie wniosku dołączonego do zlecenia wyniesie ok. ██████████ PLN. Koszt przy uwzględnieniu danych z Obwieszczenia Ministra Zdrowia wyniesie ok. 171,41 mln PLN.

Natomiast 3 miesięczne wydatki ponoszone na terapię alternatywną lekiem Inlyta 1 926 pacjentów po uwzględnieniu cen według Obwieszczenia Ministra Zdrowia wyniosą ok. 112,04 mln PLN.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia nie odzwierciedlają rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na znaczną niepewność dotyczącą rzeczywistej liczby pacjentów oraz istniejącej umowy podziału ryzyka.

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

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

- Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTU) 2019, polskie;
- European Association of Urology (EAU) 2019, aktualizacja 2020, europejskie;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2019, aktualizacja 2020, europejskie;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN1.2021) 2020, amerykańskie.

W polskich wytycznych PTU 2019 opracowanych na podstawie wytycznych EAU z 2018 r. wskazano, iż istotnym elementem leczenia pacjentów jest immunoterapia w tym ipilimumab i niwolumab. Podkreślono również ważną rolę w terapii inhibitorów kinazy tyrozynowej. Nie przedstawiono jednak sekwencji stosowania poszczególnych substancji leczniczych z danych grup.

Wytyczne EAU 2019 (aktualizacja 2020) u pacjentów z przerzutowym rakiem jasnokomórkowym nerki uprzednio leczonych połączeniem ipilimumabu z niwolumabem, w drugiej linii leczenia rekomendują zastosowanie terapii celowanej VEGF-TKI. Zalecenie oparte zostało na opinii ekspertów.

Według wytycznych ESMO 2019 (aktualizacja luty 2020) u pacjentów uprzednio leczonych z zastosowaniem rekomendowanych opcji leczenia tj.: ipilimumabem i niwolumabem, w drugiej linii leczenia zalecana jest terapia VEGF-TKI (siła dowodów III, stopień rekomendacji B) (nie określono opcji preferowanej). W wytycznych z 2019 r. wskazywano również na możliwość zastosowania skojarzenia ewerolimusu i lenwatynibu (siła dowodów IV, stopień rekomendacji C). Jednocześnie podkreślono, iż dane dotyczące skuteczności terapii w przypadku wystąpienia progresji choroby lub nietolerancji leczenia pembrolizumabem z aksytynibem lub niwolumabem z ipilimumabem 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, a także kabozantynibu i tywozanibu, które były badane zazwyczaj u pacjentów stosujących niwolumab w monoterapii.

W rekomendacjach NCCN 2020 u pacjentów w IV stadium zaawansowania jasnokomórkowego raka nerki w przypadku progresji choroby po I linii leczenia lub u pacjentów po nawrocie choroby kabozantynib został wskazany jako preferowana opcja leczenia (kategoria 1). Należy również podkreślić, iż wytyczne NCCN jako terapię preferowaną pierwszej linii wymieniają zastosowany u pacjenta ipilimumab + niwolumab, aksytynib + pemrolizumab i kabozantynib.

### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 11.08.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.2251.2020.1.SG) odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Cabometyx (kabozantynib), tabletki á 60 mg, we wskazaniu: zaawansowany rak nerkowokomórkowy (ICD-10: C64), 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 2020 r., poz. 1398), na podstawie Opinii 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 oraz raportu nr OT.422.96.2020 „Cabometyx (kabozantynib) we wskazaniu: zaawansowany rak nerkowokomórkowy (ICD-10: C64) – II linia leczenia”, data ukończenia: 02.09.2020 r.