

## Rekomendacja nr 13/2021

z dnia 12 lutego 2021 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie oceny leku Cabometyx (cabozantinibum) w ramach  
programu lekowego, w ramach istniejącego programu lekowego  
B.10 „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” - III linia, po niepowodzeniu  
wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na  
czynniki wzrostu śródbłonna naczyniowego w I linii oraz niwolumabu  
w II linii**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych:

- Cabometyx, cabozantinibum, 30 tabletek powlekanych 20 mg, EAN 03582186003947  
proponowana cena zbytu netto wynosi [REDACTED]
- Cabometyx, cabozantinibum, 30 tabletek powlekanych 40 mg, EAN 03582186003954  
proponowana cena zbytu netto wynosi [REDACTED]
- Cabometyx, cabozantinibum, 30 tabletek powlekanych 60 mg, EAN 03582186003961,  
proponowana cena zbytu netto wynosi [REDACTED]

we wskazaniu: - III linia, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynniki wzrostu śródbłonna naczyniowego w I linii oraz niwolumabu w II linii, w ramach istniejącego programu lekowego B.10 „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”,  
[REDACTED] pod warunkiem [REDACTED]

### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii pod warunkiem [REDACTED]

Ocena skuteczności wnioskowanej technologii opiera się głównie na wynikach porównania pośredniego (cabozantinib KAB vs placebo PLC) przez wspólny komparator ewerolimus EVE na podstawie dwóch badań RCT (METEOR – porównanie KAB vs EVE oraz RECORD-1 – porównanie EVE vs PLC).

Zgodnie z wynikami porównania pośredniego stosowanie KAB vs PLC istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko zgonu — o 30% oraz progresji choroby — o 42%. Istotnie statystycznie różnice na korzyść KAB względem PLC uzyskano także w zakresie punktów końcowych odnoszących się do odpowiedzi na leczenie.

Niemniej należy podkreślić, że nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z wybranym komparatorem. Ponadto, wiarygodność wniosków płynących z porównania pośredniego obniża fakt heterogeniczności badań włączonych do analizy w zakresie populacji, punktów końcowych i raportowania zdarzeń niepożądanych.

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono także opracowania wtórne (Edwards 2018, Amzal 2017), których głównym celem była ocena skuteczności klinicznej kabozantynibu, BSC, a także komparatorów: sorafenibu, aksytynibu, ewerolimusu i niwolumabu u osób z RCC. W obu zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych uwzględniono ww. badania METEOR i RECORD-1. Zgodnie z wynikami metaanaliz kabozantynib charakteryzuje się dłuższym PFS niż ewerolimus, obie terapie są skuteczniejsze niż placebo. Kabozantynib wiąże się z dłuższym czasem przeżycia całkowitego w porównaniu z ewerolimusem. We wnioskach zauważono, że kabozantynib może być najbardziej skutecznym lekiem pod względem wpływu na PFS i OS. Kolejnym lekiem pod względem skuteczności jest niwolumab. Wszystkie terapie opóźniają postęp choroby i wydłużają przeżycie w porównaniu z brakiem leczenia aktywnego - placebo, chociaż wykazano niejednorodność wyników.

Aktualny wniosek dotyczy ścieżki leczenia w programie lekowym, w której w I linii zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego, w II linii – niwolumab. Schemat leczenia według tej ścieżki kończy się na niwolumabie i nie przewiduje terapii III linii.

W odniesieniu do analizowanego wniosku opublikowane w 2020 zalecenia PTOK wskazują, że leczenie trzeciej linii powinno być rozważane u chorych na uogólnionego raka jasnokomórkowego nerki w dobrym stanie ogólnym, bez przeciwwskazań do leczenia systemowego, po sekwencyjnym leczeniu inhibitorem kinazy tyrozynowej i niwolumabem powinni otrzymać w leczeniu trzeciej linii kabozantynib.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej stosowanie kabozantynibu w miejsce BSC [redacted], ICUR z perspektywy NFZ wynosi [redacted]

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego z perspektywy NFZ wykazała [redacted]

Należy podkreślić, że z uwagi na przyjęte założenia dotyczące liczebności populacji docelowej, przeprowadzone oszacowania obarczone są niepewnością i istnieje ryzyko niedoszacowania kosztów stosowania wnioskowanej technologii.

Biorąc pod uwagę ograniczenia oceny skuteczności klinicznej oraz wyniki analizy ekonomicznej i finansowej i związane z nimi wątpliwości, objęcie refundacją ocenianej technologii można uznać za zasadne pod warunkiem [redacted]

[REDACTED]

### Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych:

- Cabometyx, cabozantinibum, 30 tabletek powlekanych 20 mg, EAN 03582186003947 proponowana cena zbytu netto wynosi [REDACTED]
- Cabometyx, cabozantinibum, 30 tabletek powlekanych 40 mg, EAN 03582186003954 proponowana cena zbytu netto wynosi [REDACTED]
- Cabometyx, cabozantinibum, 30 tabletek powlekanych 60 mg, EAN 03582186003961, proponowana cena zbytu netto wynosi [REDACTED]

we wskazaniu: w ramach istniejącego programu lekowego B.10 „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” - III linia, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego w I linii oraz niwolumabu w II linii.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: [REDACTED]

### Problem zdrowotny

ICD-10: C64 – Nowotwór złośliwy nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej

Rak nerki (rak nerkowokomórkowy, ang. *renal cell carcinoma* RCC) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się w większości przypadków z nabłonka cewek krętych bliższych, a bardzo rzadko z innych struktur nerki. Jest najczęstszym nowotworem złośliwym nerek, stanowiąc 90% zmian złośliwych dotyczących tego narządu. Histologicznie około 80% guzów to rak jasnokomórkowy. Inne typy RCC, stanowiące <1% przypadków to charakteryzujące się złym rokowaniem to rak wywodzący się z cewki zbiorczej (Belliniego) i rak rdzeniasty.

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.

W większości przypadków rak nerki przebiega bezobjawowo.

Standardowy współczynnik zapadalności (na 100 000 osób na rok) na nowotwory złośliwe nerki (głównie zachorowania na raka nerkowokomórkowego, nie obejmuje raka miedniczki nerkowej) w 2012 r. w Polsce wyniósł 10,3 dla mężczyzn i 5,3 dla kobiet. W 2014 r. nowotwory złośliwe nerki stanowiły w Polsce 3,8% wszystkich nowotworów złośliwych u mężczyzn i 2,4% u kobiet. RCC występuje 2 razy częściej u mężczyzn niż u kobiet, najczęściej po 40. rż., a średni wiek chorych w chwili rozpoznania wynosi około 60 lat.

Rak nerkowokomórkowy stanowi 2-3% nowotworów złośliwych. Jego największą częstość odnotowuje się w Europie Zachodniej i w Stanach Zjednoczonych. Wśród chorych dominują mężczyźni, a szczyt zachorowań obserwuje się między 60. a 70. rokiem życia.

Według Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2017 r. w Polsce odnotowano 5 232 nowych zachorowań (3 144 u mężczyzn, 2 088 u kobiet) i 2 464 zgonów (odpowiednio, 1 525 i 939) 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%.

Na rokowanie u chorych na RCC wpływają czynniki: anatomiczne, histologiczne, kliniczne oraz molekularne.

Stopień ryzyka niepomyślnego rokowania ustala się wg skali MSKCC (*Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*), która uwzględnia 5 czynników złego rokowania (ocena w skali Karnofsky'ego <80%; brak wcześniejszej nefrektomii; występowanie niedokrwistości; aktywność dehydrogenazy kwasu mlekowego (LDH) w surowicy 1,5 x> górnej granicy normy; skorygowane stężenie wapnia w surowicy >10 mg/dl). W zależności od liczby czynników chorego kwalifikuje się go do jednej z 3 kategorii prognostycznych: korzystnego (0 czynników), pośredniego (1-2 czynniki) i niekorzystnego (≥3 czynników) rokowania.

Skala IMDC (*International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*) jest modyfikacją skali MSKCC, została zwalidowana w następujących warunkach: pacjenci z jasnokomórkowym i niejasnokomórkowym przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym, pacjenci poddawani terapii celowanej i immunoterapii inhibitorami punktu kontrolnego (*checkpoint inhibitors*), w różnych warunkach: pacjenci biorący udział w badaniach klinicznych, pacjenci otrzymujący standardowe leczenie zarówno w ośrodkach środowiskowych, jak i akademickich, w wielu krajach. Skala obejmuje ocenę 6 parametrów: stan sprawności ogólnej w skali Karnofsky'ego, stężenie hemoglobiny, czas od rozpoznania do wystąpienia przerzutów, skorygowane stężenia wapnia, liczbę płytek krwi oraz liczbę neutrofilii we krwi obwodowej. W zależności od uzyskanego wyniku pacjenci są klasyfikowani do jednej spośród 3 grup rokowniczych: korzystnego z medianą przeżycia 43,2 miesiąca (0 pkt), pośredniego z medianą przeżycia 22,5 miesiąca (1-2 pkt) oraz niekorzystnego rokowania z medianą przeżycia 7,8 miesiąca (3-6 pkt).

### **Alternatywna technologia medyczna**

Najnowsze odnalezione europejskie wytyczne w ocenianym wskazaniu, tj. III linii leczenia RCC po niepowodzeniu niwolumabu, rekomendują oprócz wnioskowanego kabozantynibu: aksytynib i ewerolimus.

W opiniach ekspertów klinicznych jako opcje alternatywne dla wnioskowanej technologii wskazano najlepsze leczenie wspomagające oraz aksytynib i ewerolimus.

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 zastosowano terapię celowaną na czynnik

wzrostu śródbłonna naczyniowego, w II linii – niwolumab. Schemat leczenia według tej ścieżki kończy się na niwolumabie i nie przewiduje terapii III linii.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 60), obecnie ze środków publicznych, w ramach wnioskowanego wskazania nie są finansowane żadne technologie lekowe.

Wnioskodawca jako komparator w ocenianym wskazaniu przyjął najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*, BSC).

Mając na uwadze powyższe wybór komparatora przez Wnioskodawcę uznano za zasadny.

### Opis wnioskowanego świadczenia

Kabozantynib hamuje liczne 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 lek jest zarejestrowany do stosowania we wskazaniach:

- 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.

Wnioskowane wskazanie obejmuje leczenie dorosłych pacjentów ze zdiagnozowanym rakiem nerki w ramach programu lekowego B.10 „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” w III linii, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego w I linii oraz niwolumabu w II linii.

Tym samym wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym odnoszącym się do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u dorosłych pacjentów, u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF).

### Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań RCT oceniających skuteczność kabozantynibu (KAB) w porównaniu z placebo (PLC) lub leczeniem wspomagającym nie będącym aktywnym leczeniem.

W związku z powyższym przeprowadzono porównanie pośrednie przez wspólny komparator – ewerolimus (EVE) na podstawie danych z dwóch badań klinicznych:

- METEOR (kabozantynib vs ewerolimus) (publikacje Choueiri 2015 – wyniki pierwszej zaplanowanej analizy; Choueiri 2016 – ostateczne wyniki w zakresie OS uzyskane z drugiej, niezaplanowanej analizy, zaktualizowane wyniki dotyczące pozostałych punktów końcowych; Osanto 2018; Motzer 2018 – wyniki długoterminowej obserwacji pod względem OS; Cella 2018 – ocena jakości życia pacjentów; Mainwaring 2017 oraz Williams 2017) – badanie III fazy, randomizowane, międzynarodowe, wieloośrodkowe, otwarte, równoległe. Hipoteza: *superiority*. Mediana czasu trwania obserwacji w przypadku przeżycia całkowitego oraz bezpieczeństwa (data odcięcia 31.12.2015) wynosiła 18,7 miesięcy (przedział międzykwartylowy IQR 16,1–21,1) w grupie pacjentów stosujących kabozantynib oraz 18,8 miesięcy (IQR 16,0–21,2) w grupie pacjentów stosujących ewerolimus. Mediana czasu trwania obserwacji w przypadku przeżycia wolnego od progresji (PFS) i wskaźnika obiektywnej odpowiedzi (ORR) (data odcięcia 22.05.2015) wynosiła 11,4 miesięcy (IQR 8,8–13,7) w grupie pacjentów stosujących kabozantynib oraz 11,5 miesięcy (IQR 8,6–13,9) w grupie pacjentów stosujących ewerolimus. Liczba pacjentów N=658 (analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem, ang. *intention-to-treat analysis* ITT), n=330 w grupie KAB, n=328 w grupie EVE. Wg wnioskodawcy badanie METEOR cechuje nieznane ryzyko błędu systematycznego w domenie utajenie randomizacji z uwagi na brak zaślepienia na podstawie oceny Cochrane Collaboration.
- RECORD-1 (ewerolimus vs placebo) (publikacje: Motzer 2008 – pierwsza publikacja, wyniki w zakresie PFS, ORR i bezpieczeństwa [data odcięcia: 15.10.2007]; Motzer 2010 – ostateczne wyniki w zakresie przeżycia całkowitego (OS), zaktualizowane wyniki dotyczące pozostałych punktów końcowych; Korhonen 2012 – wyniki w zakresie OS z korektą wpływu cross-over; Porta 2012 – analiza przeprowadzona w grupie pacjentów w podeszłym wieku [≥65 roku życia oraz ≥70 roku życia, biorących udział w badaniu RECORD-1, w publikacji Porta 2012 przedstawiono również wyniki uzyskane w całkowitej populacji, w tym PD, punkt, którego nie uwzględniono w głównej publikacji]; Beaumont 2011 – ocena jakości życia pacjentów biorących udział w badaniu RECORD-1 oraz Calvo 2012) – badanie randomizowane, międzynarodowe, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, równoległe. Hipoteza: *superiority*. Mediana czasu trwania leczenia (data odcięcia 01.11.2011) wynosiła 141 (zakres 19–451) dni w grupie pacjentów stosujących ewerolimus oraz 60 dni (zakres 21–195) w grupie pacjentów stosujących placebo. Liczba pacjentów: N=416 (ITT), n=277 w grupie EVE, n=139 w grupie PLC. Wg wnioskodawcy badanie RECORD-1 cechuje nieznane ryzyko błędu systematycznego w domenie utajenie randomizacji ze względu na braki informacji na temat poprawnego ukrycia kodu randomizacji na podstawie oceny Cochrane Collaboration.

Do analizy wnioskodawcy włączono także 13 publikacji (zarówno pełnotekstowych, jak i abstraktów konferencyjnych), które opisywały 10 badań dotyczących efektywności praktycznej: Procopio 2018; De Liano 2018; Santoni 2019; Peverelli 2019; Bodnar 2019; Iacovelli 2019; McElwee 2019; Lemke 2018; Gan 2020; Gross-Goupil 2020 oraz w ramach uzupełnienia 2 badania: Albiges 2020 oraz Stukalin 2019.

Ponadto, w analizie uwzględniono 2 opracowania wtórne: Edwards 2018 i Amzal 2017. Głównym celem ww. przeglądów była ocena skuteczności klinicznej kabozantynibu, BSC, a także komparatorów:

sorafenibu, aksytynibu, ewerolimusu i niwolumabu u osób z RCC, które wcześniej były leczone VEGF. W obu zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych uwzględniono badania włączone do niniejszej analizy, tj. METEOR (kabozantynib vs ewerolimus) oraz RECORD-1 (ewerolimus/BSC vs placebo/BSC). Przeglądy Amzal 2017 oraz Edwards 2018 zostały sklasyfikowane przez wnioskodawcę jako przeglądy o niskiej jakości wg skali AMSTAR.

W badaniach włączonych do analizy oceniano m.in. następujące 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. FKSI-19 obejmuje cztery podskale (DRS-Fizyczne, DRS-Emocjonalne, TSE i Funkcja / Dobre samopoczucie). 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: mobilność, samoopieka, zwykłe czynności, ból/dyskomfort oraz lęk/depresja. 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 wyobraźalny 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),
- RD – różnica ryzyk (ang. risk difference).

### *Skuteczność*

#### Opracowania wtórne

Edwards 2018

Włączone badania: METEOR, RECORD-1 oraz AXIS, Calvani 2013, CheckMate 025, ESPN, Iacovelli 2015, Paglino 2013, Porta 2011, SWITCH, Vogelzang 2016, Wong 2014.

Wyniki: Wykazano, że kabozantynib charakteryzuje się dłuższym PFS niż ewerolimus (ryzyko progresji choroby niższe o 49%, wynik istotny statystycznie, HR=0,51, 95% CrI: 0,41; 0,63), obie terapie są skuteczniejsze niż placebo. Kabozantynib wiąże się z dłuższym czasem przeżycia całkowitego w porównaniu z ewerolimusem (ryzyko zgonu niższe o 34%, HR=0,66, 95% CrI: 0,53; 0,82).

Wyniki metaanalizy sieciowej: kabozantynib vs placebo dla poszczególnych punktów końcowych:

- OS: HR=0,34 (95% CrI: 0,14; 1,12),
- PFS: HR=0,17 (95% CrI: 0,12; 0,24), ryzyko progresji choroby niższe o 83%,
- ORR: OR=42,12 (95% CrI: 7,55; 51,921), ok. 42-krotnie wyższa szansa wystąpienia ORR ,
- SD: OR=4,76 (95% CrI: 2,90; 8,48), ok. 4,8 razy wyższa szansa wystąpienia SD,
- PD: OR=0,10 (95% CrI: 0,06; 0,20), o 90% mniejsza szansa PD.

Wnioski autorów: dowody z RCT sugerują, że kabozantynib może być najbardziej skuteczny pod względem PFS i OS. Kolejnym lekiem pod względem skuteczności jest niwolumab. Wszystkie terapie wydają się opóźniać postęp choroby i przedłużać przeżycie w porównaniu z brakiem leczenia aktywnego - placebo, chociaż wykazano niejednorodność wyników.

Amzal 2017

Włączone badania: METEOR, RECORD-1 oraz CheckMate025, TARGET, AXIS.

Wyniki: Wykazano, że pacjenci przyjmujący kabozantynib mieli większe prawdopodobieństwo dłuższego PFS i OS niż pacjenci stosujący komparatory. Przewaga przeżycia w przypadku kabozantynibu wzrosła z czasem w przypadku OS. W przypadku PFS przewaga w zakresie przeżycia osiągnęła maksimum pod koniec 1. roku leczenia, a następnie zmniejszyła się wraz z upływem czasu do zera.

Wyniki analizy sieciowej: kabozantynib vs placebo dla poszczególnych punktów końcowych:

- OS: HR=0,4 (95% CrI: 0,14; 1,09)
- PFS: HR=0,15 (95% CrI: 0,11; 0,22), ryzyko progresji choroby mniejsze o 85%.

Wnioski autorów: we wszystkich pięciu rodzinach dystrybucji kabozantynib był lepszy od wszystkich jego komparatorów z większym prawdopodobieństwem dłuższego PFS i OS w analizowanym okresie 3 lat, z wyjątkiem modelu Gompertza, w którym niwolumab był preferowany po 24 miesiącach.

#### Porównanie pośrednie

Wyniki analizy skuteczności pochodzą z przeprowadzonego przez wnioskodawcę porównania pośredniego metodą Buchera.

W analizie skuteczności oceniano następujące punkty końcowe:

- dotyczące przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji

Wielkość efektu na podstawie porównania pośredniego Buchera wynosiła odpowiednio dla poszczególnych punktów końcowych:

- PFS – ocena przez niezależny komitet oceniający (IRC): stosowanie kabozantynibu przez pacjentów z rakiem nerki istotnie statystycznie zmniejszało o 83% ryzyko wystąpienia progresji choroby podstawowej w porównaniu z placebo, HR=0,17 95%CI (0,12; 0,24),
- PFS – ocena przez badacza (IA): stosowanie kabozantynibu przez pacjentów z rakiem nerki istotnie statystycznie zmniejszało o 83% ryzyko wystąpienia progresji choroby podstawowej w porównaniu z placebo, HR=0,17 95%CI (0,13; 0,24),
- PFS – subpopulacja pacjentów leczonych uprzednio min. 2 VEGFR: stosowanie kabozantynibu przez pacjentów z rakiem nerki istotnie statystycznie zmniejszało o 84% ryzyko wystąpienia progresji choroby podstawowej w porównaniu z placebo, HR=0,16 95%CI (0,09; 0,31),
- PFS – subpopulacja pacjentów z korzystną kategorią rokowniczą MSKCC: stosowanie kabozantynibu przez pacjentów z rakiem nerki istotnie statystycznie zmniejszało o 84%



ryzyko wystąpienia progresji choroby podstawowej w porównaniu z placebo, HR=0,16 95%CI (0,09; 0,28),

- OS: stosowanie kabozantynibu przez pacjentów z rakiem nerki istotnie statystycznie zmniejszało o 39% ryzyko zgonu w porównaniu z placebo, HR=0,61 95%CI (0,43; 0,86). Powyższy wyniki dotyczy porównania wyniku badania METEOR wynikiem badania RECORD-1 bez korekty. Natomiast dla zestawienia wyniku badania METEOR ze skorygowanym wynikiem badania RECORD-1 wynik nie osiągnął istotności statystycznej.

- dotyczące odpowiedzi na leczenie

Wielkość efektu na podstawie porównania pośredniego Buchera wynosiła odpowiednio dla poszczególnych punktów końcowych:

- ORR: stosowanie kabozantynibu przez pacjentów z rakiem nerki istotnie statystycznie zwiększało 33-krotnie szansę wystąpienia odpowiedzi na leczenie w porównaniu z placebo, OR=33,44 95% CI (1,73; 648,41), RD=15,73 95%CI (10,82; 20,64),
- CR: nie odnotowano żadnych przypadków całkowitej odpowiedzi na leczenie,
- PR: stosowanie kabozantynibu przez pacjentów z rakiem nerki istotnie statystycznie zwiększało 33-krotnie szansę wystąpienia PR w porównaniu z placebo, OR=33,44 95% CI (1,73; 648,41), RD=15,73 95%CI (10,82; 20,64),
- SD: stosowanie kabozantynibu przez pacjentów z rakiem nerki istotnie statystycznie zwiększało 4-krotnie szansę wystąpienia SR w porównaniu z placebo, OR=4,18 95% CI (2,44; 7,16), RD=34,54 95%CI (22,40; 46,68),
- PD: stosowanie kabozantynibu przez pacjentów z rakiem nerki istotnie statystycznie o ok. 90% zmniejszało szansę wystąpienia PD w porównaniu z placebo, OR=0,11 95%CI (0,06; 0,21), RD=-40,58 95%CI (-51,85; -29,31).

- dotyczące jakości życia

W analizie wnioskodawcy ocenę jakości życia pacjentów z badania METEOR przeprowadzono przy użyciu kwestionariusza FKSI-19 oraz EQ-5D-5L.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie ogólnego wyniku uzyskanego w kwestionariuszu głównym FKSI-19, jak i wyników uzyskanych w poszczególnych podskalach, wyjątek stanowi element dotyczący skutków ubocznych stosowanego leczenia, w zakresie którego uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść pacjentów stosujących ewerolimus.

Na początku badania, średnia wartość Indexu EQ wynosiła 0,8200 dla pacjentów z grupy kabozantynibu oraz 0,8270 dla pacjentów z grupy ewerolimus. Index EQ oraz EQ VAS, oceniane w poszczególnych punktach czasowych, na ogół nie wykazywały istotnych statystycznie różnic pomiędzy kabozantynibem a ewerolimusem.

### *Bezpieczeństwo*

Ze względu na dużą heterogeniczność włączonych badań w zakresie analizy bezpieczeństwa odstąpiono od przedstawiania statystyk. Częstość występowania poszczególnych analizowanych zdarzeń niepożądanych dla ocenianych interwencji w analizie wnioskodawcy przedstawiono w formie tabelarycznej.

Ze względu na brak wyszczególnionych wyników w zakresie bezpieczeństwa dla kabozantynibu w populacji pacjentów leczonych uprzednio min. 2 VEGFR odstąpiono od wyszczególniania wyników dla tej subpopulacji jedynie dla ramienia BSC. W analizie uwzględniono dane dotyczące bezpieczeństwa dla ogólnej populacji.

Do najczęstszych zaraportowanych w badaniu METEOR działań niepożądanych kabozantynibu należą m.in.: biegunka (75,2%), zmęczenie (58,9%), nudności (52,3%), wymioty (34,1%), kaszel (20,5%), astenia (19,3%), anemia (18,4%). Odnotowano jeden zgon związany z leczeniem.

#### Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Analiza wyników efektywności praktycznej

##### Procopio 2018

Badanie retrospektywne obejmowało 96 pacjentów z mRCC, u których nastąpiła progresja po jednej lub większej liczbie wcześniejszych terapii ogólnoustrojowych. Kabozantynib podawano jako leczenie drugiego rzutu u 28 (29%) pacjentów., jako trzecia linia u 18 (19%), pozostałych 50 (52%) otrzymywało kabozantynib w ramach kolejnych linii leczenia.

Częściową odpowiedź zaobserwowano w 35 przypadkach (36%), podczas gdy 33 (34%) pacjentów miało stabilną chorobę, a 28 (30%) chorobę postępującą. Mediana przeżycia bez progresji wyniosła 8,0 miesięcy. W momencie publikacji danych mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta.

W momencie przeprowadzania analizy, zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia obserwowano u 35 (36%) pacjentów. Tylko 5 pacjentów przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych.

##### De Liano 2018

Badanie opisujące rzeczywiste doświadczenie w stosowaniu kabozantynibu u 128 pacjentów z mRCC leczonych kabozantynibem, po nawrocie po co najmniej 1 wcześniejszym leczeniu systemowym. Pacjenci otrzymali medianę 3 poprzednich linii (2-6) terapii. Kabozantynib stosowano jako drugą linię u 56 (44%), trzecią linię u 38 (30%), czwartą linię u 24 (19%), piątą u 6 (5%) i szóstą linię u 4 (3%) pacjentów.

Zgodnie z wynikami badania: 31,3% pacjentów uzyskało częściową odpowiedź, 31,3% stabilną chorobę i 37,4% progresję choroby. Po medianie czasu obserwacji 6,0 miesięcy i 42 zdarzeniach (33%) mediana OS wyniosła 7,7 miesiąca (7,0; 8,4). Mediana PFS wyniosła 6,7 miesiąca (4,8; 8,6).

71 pacjentów (55%) miało zmniejszenie dawki, zdarzenia niepożądane G3/G4 zgłoszono w 46 przypadkach (36%), głównie zmęczenie (10%), biegunka (9%), zapalenie błony śluzowej (5%) i zespół dłoni i stóp (5%). 9 (7%) przerwało leczenie kabozantynibem z powodu toksyczności.

##### Santoni 2019

Wieloośrodkowe retrospektywne badanie, do którego włączono 237 pacjentów z potwierdzonym histologicznie RCC jasno- i niejasnokomórkowym. Kabozantynib stosowany jako leczenie drugiego lub trzeciego rzutu w leczeniu choroby z przerzutami. Większość pacjentów miała RCC jasnokomórkowy (182 pacjentów, 76,79%), natomiast 55 pacjentów (23,21%) RCC niejasnokomórkowy.

Mediana PFS i OS dla kabozantynibu wyniosła 7,76 miesiąca (95% CI 6,51; 10,88) i 11,57 miesiąca (95% CI 10,90; nie osiągnięto (NR)) jako leczenie drugiego rzutu, 11,38 miesiąca (95% CI 5,79 ; NR) i NR (95% CI 11,51; NR) jako leczenie trzeciego rzutu. Mediana TTSF i OS wyniosła odpowiednio 11,57 i 15,52 miesiąca w przypadku sekwencji kabozantynib-niwolumab i 25,64 miesiąca oraz NR w przypadku sekwencji niwolumab-kabozantynib. Różnica między tymi dwiema sekwencjami była istotna statystycznie tylko u pacjentów wysokiego ryzyka. Wyniki z wyszczególnieniem kategorii rokowniczych IMDC różnią się istotnie dla poszczególnych kategorii. W zakresie PFS dla kabozantynibu w drugiej linii leczenia mediana wynosi 11,28 miesiąca (95% CI 7,89; NR) w grupie korzystnej kategorii rokowniczej, 7,59 miesiąca (95% CI 5,52; NR), w grupie pośredniej kategorii rokowniczej i 7,13 miesięcy (95% CI 2,66; NR) w grupie niekorzystnej kategorii rokowniczej ( $p = 0,039$ ). W zakresie OS dla kabozantynibu w drugiej linii leczenia mediana wynosi 12,53 miesiąca (95% CI 11,57; NR) w grupie korzystnej kategorii rokowniczej, 10,95 miesiąca (95% CI 9,11; NR), w grupie pośredniej kategorii rokowniczej i 11,05 miesięcy (95% CI 7,46; NR) w grupie niekorzystnej kategorii rokowniczej. W zakresie PFS dla kabozantynibu w trzeciej linii leczenia mediana wynosi 11,38 miesiąca (95% CI 4,24; NR) w grupie

korzystnej kategorii rokowniczej, 7,63 miesiąca (95% CI 5,56; NR), w grupie pośredniej kategorii rokowniczej i 5,75 miesięcy (95% CI 3,19; NR) w grupie niekorzystnej kategorii rokowniczej.

#### Peverelli 2019

Retrospektywne badanie obejmujące 12 pacjentów z RCC i przerzutami do mózgu, leczonych kabozantynibem w warunkach rzeczywistej praktyki. Pacjenci musieli mieć uprzednio przynajmniej 1 linię leczenia TKI (2 linia leczenia: 25%,  $\geq 2$  linii: 75%).

ORR wynosił 50%, a wskaźnik kontroli choroby 75%. Wszystkich 5 pacjentów leczonych jednocześnie ogólnoustrojowo i pod kątem przerzutów do mózgu uzyskało kontrolę objawów ze strony OUN, bez zwiększonej toksyczności. Mediana PFS i mediana OS wyniosły odpowiednio 5,8 i 8,8 miesiąca.

Wszelkie zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia wystąpiły u 92% pacjentów, zdarzenia niepożądane stopnia 3/4 wystąpiły u 36%. Najczęstsze działania niepożądane obejmowały nadciśnienie (33%), zmęczenie (24%), zwiększenie aktywności aminotransferaz (25%), niedoczynność tarczycy (16%) i toksyczność żołądkowo-jelitową (16%).

#### Bodnar 2019

Retrospektywne badanie przeprowadzone w Polsce, w którym uczestniczyło 115 pacjentów z mRCC, którzy byli leczeni co najmniej 1 wcześniejszym lekiem z grupy TKI, w tym 50% z przerzutami do kości, 10% z przerzutami do mózgu i 4,3% z RCC niejasnokomórkowym; 76% otrzymało minimum 2 linie terapii.

Częściową odpowiedź zaobserwowano u 19% pacjentów, podczas gdy 56% miało stabilną chorobę. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosła 12,5 miesiąca (95% CI, 9,2-14,2 miesiąca), przy 12-miesięcznym odsetku przeżycia całkowitego równym 70,4% (95% CI: 60,2% -78,5%).

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi 3. i 4. stopnia były zmęczenie (23%), zespół dłoniowo-podeszwowy (12%) i biegunka (10%). Tylko 4% pacjentów przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych i nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem.

#### Iacovelli 2019

Wieloośrodkowe badanie prospektywne z udziałem 22 pacjentów z mRCC leczonych kabozantynibem. Badanie dotyczyło kardiotoxyczności związanej z leczeniem kabozantynibem. Wyjściowo 9,1% miało zmniejszoną frakcję wyrzutową lewej komory (LVEF), ale żaden nie miał zaburzeń skurczowych lewej komory.

Po medianie obserwacji wynoszącej 14,3 miesiąca 18 pacjentów przeszło na leczenie kabozantynibem, a 11 zmarło. Mediana PFS wyniosła 6,1 miesiąca (95% CI, 2,4; 9,9), a mediana OS wyniosła 11,1 miesiąca (95% CI, 0,0; 22,2).

#### McElwee 2019

Retrospektywne, jednośrodkowe badanie oparte na kartach 35 pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jeden cykl kabozantynibu z powodu mRCC w okresie dwóch lat. Większość pacjentów (n = 27) otrzymała co najmniej jedną wcześniejszą terapię mRCC, a 65% otrzymało dwa lub więcej, najczęściej niwolumab, ewerolimus i pazopanib.

Mediana czasu ekspozycji na kabozantynib u wszystkich pacjentów wyniosła 10,4 miesiąca. Analizy podgrup wykazały, że pacjenci wcześniej nieleczeni doświadczyli mediany czasu ekspozycji wynoszącego 12,1 miesiąca, podczas gdy wcześniej leczeni pacjenci doświadczyli mediany czasu ekspozycji wynoszącej 10,0 miesięcy. Ponad połowa (n = 19, 54,2%) badanych pacjentów przerwała leczenie z powodu progresji choroby, 12% (n = 4) przerwało z powodu niedopuszczalnych zdarzeń niepożądanych, a 3% (n = 1) pacjentów zostało utraconych z obserwacji. Pod koniec okresu badania 31% (n = 11) pacjentów kontynuowało leczenie kabozantynibem.

Prawie wszyscy pacjenci doświadczyli co najmniej jednego udokumentowanego zdarzenia niepożądanego. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi występującymi u > 5% pacjentów były zmęczenie, AE ze strony przewodu pokarmowego (np. biegunka), PPES, nadciśnienie, zapalenie transaminowe, anoreksja i leukopenia. Spośród pacjentów, którzy doświadczyli AE, 60% (n = 21) pacjentów wymagało co najmniej jednej modyfikacji dawki w odpowiedzi na zdarzenie.

#### Lemke 2018

Badanie retrospektywne dotyczące 38 pacjentów z mcrRCC leczonych kabozantynibem. 6 pacjentów (16%) otrzymało kabozantynib jako leczenie drugiego rzutu, 10 (26%) jako leczenie trzeciego rzutu i 22 (58%) jako leczenie czwartego rzutu lub następnych.

W momencie analizy 26 pacjentów przerwało leczenie. Dla 12 pacjentów pozostających na kabozantynibie mediana czasu trwania leczenia wyniosła 54,3 tygodni (zakres 26,6–68,9 tygodni). 1 (3%) pacjent miał CR, 11 pacjentów (29%) miało PR, 23 (60%) miało SD, a 3 (8%) miało PD jako najlepszą odpowiedź na kabozantynib.

#### Stukalin 2019

Badanie retrospektywne obejmujące 278 pacjentów z mRCC leczonych kabozantynibem lub niwolumabem po uprzednio stosowanej terapii pierwszej linii za pomocą VEGFR TKI. Kabozantynib zastosowano jako 2. linię leczenia u 53 pacjentów, zaś niwolumab zastosowano jako 2. linię leczenia u 225 pacjentów.

Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w medianie przeżycia całkowitego (OS): 22,10 miesiące dla ramienia niwolumabu vs 23,70 miesiąca dla ramienia kabozantynibu. Czas do niepowodzenia leczenia (TTF) był również podobny w obu grupach: 6,90 miesiąca (95% CI: 4,60 ; 9,20) dla ramienia niwolumabu vs 7,39 miesiąca (95% CI: 5,52; 12,85) dla ramienia kabozantynibu (wynik nieistotny statystycznie).

#### Gan 2020

Badanie retrospektywne, obejmujące 413 pacjentów z mRCC, którzy byli leczeni kabozantynibem i stratyfikowani według grup ryzyka IMDC. 82,6% pacjentów miało wcześniejszą nefrektomię; 23,1%, 75,4% i 88,3% pacjentów otrzymało immunoterapię jako wcześniejszą linię leczenia, przed otrzymaniem kabozantynibu odpowiednio w 2 linii, 3 linii i 4 linii.

W przypadku pacjentów leczonych w pierwszej linii PD (L)1 w skojarzeniu lub monoterapią (n = 31) oraz w drugiej linii kabozantynibem współczynnik odpowiedzi na leczenie (ang. *overall response rate*) ORR wyniósł 20,8%; mediana czasu do niepowodzenia leczenia (ang. *time to treatment failure*) TTF wyniósł 5,4 miesiąca; mediana OS wyniosła 17,4 miesiąca.

Wyniki z wyszczególnieniem kategorii rokowniczych IMDC korzystnej, pośredniej i niekorzystnej w przypadku mediany OS wyniosły odpowiednio 34,8 miesiąca (95% CI 5,52; NR), 18,0 miesiące (95% CI 12,3; 35,6) i 9,8 miesiące (95% CI 7,4; 20,8), p = 0,0088 dla 2 linii leczenia kabozantynibem; oraz 31,5 miesiąca (95% CI 23,6; 39,3), 20,5 miesiąca (95% CI 10,1; 21,8) i 6,9 miesiąca (95% CI 4,1; 10,9), p = <0,0001), dla 3 linii leczenia kabozantynibem.

#### Gross-Goupil 2020

Badanie retrospektywne obejmujące 410 pacjentów leczonych kabozantynibem po uprzednio stosowanych 2 VEGFR TKI, chyba że decyzja kliniczna dotyczyła drugiej linii. Kabozantynib zastosowano jako 2 linia, 3 linia i 4 lub późniejsza linia odpowiednio u 101 (25%), 137 (33%) i 172 (41%) pacjentów; 204 pacjentów (50%) uprzednio leczono niwolumabem. 41% i 32% pacjentów należało do kategorii rokowniczej IMDC odpowiednio pośredniej i niekorzystnej, pacjenci z kategorią ECOG 1. (42%) lub 2. (30%); 229 (56%) pacjentów miało przerzuty do kości.

Mediana przeżycia całkowitego (OS) w populacji ogólnej przy redukcji dawki wynoszącej 57% wyniosła 14,4 miesiące (95% CI 12,4; 16,2); w populacji z przerzutami do kości oraz przy redukcji dawki 52,6%

wyniosła 13,7 miesiąca (95% CI 11,4; 16,0) oraz w populacji uprzednio leczonej niwolumabem oraz redukcji dawki 61,8% wyniosła 15,4 miesiąca (95% CI 12,4; 17,4).

#### Albiges 2020

Badanie retrospektywne, do którego zakwalifikowano 410 pacjenci z mRCC, którzy otrzymali 1 dawkę kabozantynibu; kabozantynib zastosowano jako 1 linia, 2 linia, 3 linia i 4 lub późniejsza linia odpowiednio u 3 (1%), 101 (25%), 137 (33%) i 169 (41%) pacjentów. 86% pacjentów z rakiem jasnokomórkowym; 41% i 32% pacjentów należało do kategorii rokowniczej IMDC odpowiednio pośredniej i niekorzystnej, pacjenci z kategorią ECOG-PS 0-1. (61%) lub  $\geq 2$ . (39%).

Mediana czasu leczenia wynosiła 7,6 miesięcy; mediana przeżycia całkowitego (OS) w populacji ogólnej wyniosła 14,4 (95% CI 12,4; 16,2).

Zgodnie z ChPL Cabometyx:

- najczęstsze ciężkie działania niepożądane związane ze stosowaniem leku w populacji z RCC (występujące u  $\geq 1\%$  pacjentów) to ból brzucha, biegunka, nudności, nadciśnienie tętnicze, zator, hiponatremia, zatorowość płucna, wymioty, odwodnienie, zmęczenie, astenia, zmniejszone łaknienie, zakrzepica żył głębokich, zawroty głowy, hipomagnezemia i erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (ang. PPES),
- najczęstsze działania niepożądane dowolnego stopnia (występujące u co najmniej 25% pacjentów) w populacji z RCC to biegunka, zmęczenie, nudności, zmniejszenie apetytu, PPES, nadciśnienie tętnicze, zmniejszenie masy ciała, wymioty, zaburzenia smaku, zaparcia i zwiększenie aktywności AspAT. Nadciśnienie tętnicze obserwowano częściej w populacji nieleczonych wcześniej pacjentów z 11 RCC (67%) w porównaniu z pacjentami z RCC, u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) (37%),
- najczęstsze poważne działania niepożądane związane ze stosowaniem leku w populacji HCC (występujące u  $\geq 1\%$  pacjentów) to encefalopatia wątrobowa, astenia, zmęczenie, PPES, biegunka, hiponatremia, wymioty, ból brzucha i trombocytopenia,
- najczęstsze działania niepożądane o dowolnym nasileniu (występujące u co najmniej 25% pacjentów) w populacji z HCC to biegunka, zmniejszone łaknienie, PPES, zmęczenie, nudności, nadciśnienie tętnicze i wymioty.

Na stronach internetowych instytucji monitorujących bezpieczeństwo stosowania produktów leczniczych (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL, Europejska Agencja Leków - EMA, Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków - FDA) nie odnaleziono komunikatów odnoszące się do wnioskowanej technologii.

#### Ograniczenia

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ głównie następujące aspekty:

- Brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Cabometyx z wybranym komparatorem (PLC) we wnioskowanej populacji pacjentów. W związku z powyższym, w celu oceny efektów leczenia KAB w porównaniu z PLC przeprowadzono porównanie pośrednie, które cechuje się ograniczeniami. Wiarygodność wniosków płynących z porównania pośredniego obniża również fakt heterogeniczności badań włączonych do analizy w zakresie populacji, punktów końcowych i raportowania zdarzeń niepożądanych.
- Zidentyfikowano tylko jedno RCT oceniające zastosowanie kabozantynibu w analizowanej populacji (METEOR).

- Nie zidentyfikowano badań, w których pacjenci w II linii przyjmowali niwolumab. tj. inhibitor PD-1. Zarówno do badania METEOR jak i RECORD-1 włączano pacjentów po niepowodzeniu leczenia VEGF.
- Niemożliwe było przeprowadzenie porównania kabozantynibu z najlepszym leczeniem wspomagającym w zakresie oceny jakości życia.
- Brak jest możliwości przedstawienia statystyk w zakresie analizy bezpieczeństwa ze względu na fakt heterogeniczności włączonych badań.
- Opracowania wtórne włączone do analizy nie dotyczą dokładnie wnioskowanej populacji, tj. dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym i korzystnym rokowaniem według skali IMDC w 3. linii leczenia po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) w 1. linii leczenia oraz niwolumabem w 2. linii leczenia. W opracowaniu Amzal 2017 populację zdefiniowano jako pacjentów leczonych w ramach 2. linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, natomiast w opracowaniu Edwards 2018 jako uprzednio leczonych pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym, kryteria włączenia w obu zidentyfikowanych przeglądach systematycznych nie regulowały dopuszczalnych wcześniejszych terapii.

### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.*

*Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.*

*Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.*

*Aktualnie próg opłacalności wynosi 155 514 zł (3 x 51 838 zł)*

*Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.*

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę było określenie ekonomicznej zasadności rozszerzenia wskazania refundacyjnego preparatu Cabometyx (kabozantynib) o populację dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym i korzystnym rokowaniem według skali IMDC, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) w 1. linii leczenia oraz niwolumabem w 2. linii leczenia. Stosowanie kabozantynibu porównano z BSC w ramach analizy kosztów-żyteczności (ang. *cost utility analysis*, CUA).

Założenia analizy:

- perspektywa płatnika publicznego (NFZ) (nie przeprowadzono analizy z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) z uwagi na tożsamość oszacowań z perspektywą NFZ),
- horyzont czasowy dożywności (30 lat),
- uwzględnione koszty substancji czynnych, podania, monitorowania, opieki paliatywnej oraz zdarzeń niepożądanych.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono analizę deterministyczną i probabilistyczną. W analizie deterministycznej testowano m.in. parametry związane z użytecznościami, kosztami oraz różnym wyborem krzywych dla PFS i OS (łącznie 22 scenariusze). W żadnym ze scenariuszy nie doszło do zmiany wniosku.

#### Ograniczenia

Należy zwrócić uwagę na różnice pomiędzy wnioskowaną populacją, a populacjami w odnalezionych badaniach klinicznych, w szczególności niewielkim odsetkiem pacjentów po niepowodzeniu niwolumabu w badaniu METEOR oraz brakiem takich pacjentów w badaniu RECORD-1. W związku z powyższym wszystkie ograniczenia analizy klinicznej odnoszą się również do analizy ekonomicznej.

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono porównanie pośrednie metodą Buchera. Analiza ekonomiczna opiera się jednak na metaanalizie sieciowej, przy czym wnioskodawca nie dostarczył dokumentu elektronicznego umożliwiającego powtórzenie oszacowań.

#### **Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.).**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

W związku z brakiem badania RCT dowodzącego wyższości kabozantynibu nad BSC w opinii Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji. Zgodnie z aktualnie obowiązującą interpretacją wykazanie wyższości w porównaniu pośrednim nie wypełnia warunku opisanego w art. 13. Należy jednak zaznaczyć, że w badaniu METEOR wykazano wyższość kabozantynibu nad ewerolimusem, a w badaniu RECORD-1 wyższość ewerolimusu nad BSC. Wnioskodawca zwraca ponadto uwagę, że nie ma możliwości przeprowadzenia porównania względem placebo, jeśli istnieje technologia o udowodnionej wyższej skuteczności.

Oszacowana przez Agencję wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Cabometyx, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania BSC wynosi

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

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.*

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia decyzji dotyczącej rozszerzenia wskazania refundacyjnego preparatu Cabometyx (kabozantynib) o populację dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym i korzystnym rokowaniem według skali IMDC (*International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*), po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) w 1. linii leczenia oraz niwolumabem w 2. linii leczenia, tj. 3 linia leczenia, przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w dwuletnim horyzoncie czasowym (od stycznia 2021 do grudnia 2022). Perspektywa ta jest tożsama z perspektywą wspólną (płatnika publicznego i pacjenta). Koszty przyjęto analogicznie jak w analizie ekonomicznej. Liczebność populacji docelowej oszacowano na [redacted] pacjentów w I oraz [redacted] pacjentów w II roku analizy.

[redacted]

[redacted]

W ramach analizy wrażliwości nie testowano innych parametrów niż liczebność populacji docelowej. Założenia dotyczące udziałów w rynku nie zostały przetestowane w analizie wrażliwości, jednak przyjęcie innych wartości udziału w rynku może spowodować jedynie zmniejszenie kosztu stosowania wnioskowanej substancji (wnioskodawca przyjął wariant konserwatywny). Wyniki analiz wrażliwości są tożsame z wariantem minimalnym i maksymalnym oszacowań wnioskodawcy.

### Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest fakt, że liczebność populacji docelowej została oszacowana na podstawie jednej opinii eksperta klinicznego, wykorzystanej w trakcie oceny produktu leczniczego Cabometyx we wskazaniu zbliżonym do wnioskowanego, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL). W analizie wrażliwości nie zostały przetestowane alternatywne



założenia dotyczące podanej przez eksperta klinicznego liczebności populacji kwalifikującej się do 3. linii leczenia niezależnie od rokowania (200 pacjentów), dlatego ryzyko niedoszacowania liczby pacjentów korzystających z wnioskowanej terapii w scenariuszu nowym jest wysokie.

Ponadto, dane NFZ, dotyczące liczebności populacji stosującej niwolumab w drugiej linii, wskazują na możliwość niedoszacowania przez wnioskodawcę przyszłej refundacji wnioskowanego leku.

W związku z powyższymi wynikami oszacowań obarczone są niepewnością i istnieje ryzyko niedoszacowania kosztów stosowania wnioskowanej technologii.

[REDACTED]

[REDACTED]

### Uwagi do programu lekowego

Eksperti kliniczni w opiniach przekazanych do Agencji zgłosili następujące uwagi do zapisów programu lekowego, odpowiednio w odniesieniu do:

- kryteriów kwalifikacji
  - Jeden z ekspertów zaproponował usunięcie z kryteriów kwalifikacji (zarówno do 2. jak i 3. linii) grup rokowania, argumentując, że w żadnym z dostępnych zaleceń (ESMO, NCCN) nie ma takiego obwarowania.
  - Jeden z ekspertów zaproponował w pkt. 15 zamiast konkretnych wartości, wpisać formułę o zadowalającej wydolności narządowej, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego.
- kryteriów wyłączenia

- [REDACTED]

Ponadto sugeruje się rozważenie uwag Agencji dotyczących kryteriów kwalifikacji:

[REDACTED]

[REDACTED]

## **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

W ramach analizy racjonalizacyjnej przedstawiono propozycje rozwiązań, które pozwolą na uwolnienie środków publicznych przewyższających szacowane wydatki płatnika związane z refundacją preparatu Cabometyx (kabozantynib) w ramach uzgodnionego programu lekowego.

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

Odnaleziono następujące rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania:

- European Society for Medical Oncology ESMO 2019 (europejskie);
- National Comprehensive Cancer Network NCCN 2020 (amerykańskie);
- Polskie Towarzystwo Urologiczne PTU 2019 (polskie);
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej PTOK 2020 (polskie);
- Spanish Society of Medical Oncology SEOM 2019 (hiszpańskie);
- Alberta Health Service AHS 2020 (kanadyjskie);
- Kidney Cancer Canada KCC 2019 (kanadyjskie).

Podsumowując, odnalezione wytyczne kliniczne zalecają wykorzystanie kabozantynibu w II lub III linii leczenia w zależności od terapii stosowanych wcześniej. W zaleceniach ESMO 2020 przedstawiono 4 warianty terapii stosowanej w III linii leczenia. U pacjentów leczonych uprzednio jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej oraz niwolumabem rekomendowane jest zastosowanie kabozantynibu, jeśli jest on dostępny, jako terapia standardowa. Wśród opcjonalnych technologii możliwych do zastosowania w tej ścieżce terapeutycznej znalazł się aksytynib i ewerolimus.

Zgodnie z wytycznymi AHS 2020, dla korzystnego ryzyka według IMDC, zaleca się stosowanie kabozantynibu w ramach III linii leczenia, po ówczesnym stosowaniu inhibitorów kinazy tyrozynowej oraz niwolumabu. W przypadku pośredniego lub niekorzystnego ryzyka rekomenduje się zastosowanie kabozantynibu lub aksytynibu po zastosowaniu innych inhibitorów kinaz tyrozynowych.

KCC 2019 przedstawia możliwość wykorzystania inhibitorów kinazy tyrozynowej, w tym kabozantynibu w III linii leczenia w przypadku pacjentów, u których terapia inhibitorami VEGF i inhibitorami immunologicznymi punktu kontrolnego nie powiodła się (nastąpiła progresja lub brak tolerancji pacjenta na terapię), lecz podkreśla fakt braku dostępu do dowodów pozwalających wybrać preferowaną opcję leczenia.

Polskie wytyczne PTU wskazują na możliwość zastosowania kabozantynibu w leczeniu pacjentów z rakiem nerki.

Najnowsze, opublikowane w 2020 zalecenia PTOK, w odniesieniu do analizowanego wniosku wskazują, że leczenie trzeciej linii powinno być rozważane u chorych na uogólnionego raka jasnokomórkowego nerki w dobrym stanie ogólnym, bez przeciwwskazań do leczenia systemowego (III, A), po sekwencyjnym leczeniu inhibitorem kinazy tyrozynowej i niwolumabem powinni otrzymać w leczeniu trzeciej linii kabozantynib (I, B).

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do finansowania wnioskowanej technologii, tj. kabozantynibu (Cabometyx) stosowanego w 3. linii w populacji dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym i korzystnym rokowaniem według skali IMDC, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) w 1. linii leczenia oraz niwolumabu w 2. linii leczenia, tj. 3. linia leczenia.



#### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 24.11.2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.294.2020.12.MO, PLR.4500.295.2020.12.MO, PLR.4500.296.2020.12.MO), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku: Cabometyx, cabozantinibum, 30 tabletek powlekanych 20 mg, EAN 03582186003947, Cabometyx, cabozantinibum, 30 tabletek powlekanych 40 mg, EAN 03582186003954, Cabometyx, cabozantinibum, 30 tabletek powlekanych 60 mg, EAN 03582186003961; w ramach istniejącego programu lekowego B.10 „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” - III linia, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego w I linii oraz niwolumabu w II linii, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 13/2021 z dnia 8 lutego 2021 roku w sprawie oceny leku Cabometyx (cabozantinibum) w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD 10 C64)”.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

*/dokument podpisany elektronicznie/*

#### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 13/2021 z dnia 8 lutego 2021 roku w sprawie oceny leku Cabometyx (cabozantinibum) w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD 10 C64)”.
2. Raport nr OT.4331.47.2020 „Wniosek o objęcie refundacją leku Cabometyx (kabozantynib) w ramach programu lekowego: leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 27 stycznia 2021 r.