

Cabometyx[®] (kabozantynib) w leczeniu zaawansowanego raka nerki

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2017

Autorzy

[Redacted]

Dane kontaktowe

[Redacted]

Zamawiający

Ipsen Poland
Al. Jana Pawła II 29
00-867 Warszawa, Polska

Konflikt interesów

Analiza w całości finansowana przez Ipsen Poland

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
Słowa kluczowe.....	6
1 Cel analizy.....	7
2 Problem zdrowotny	8
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	8
2.2 Etiologia i patogenezę	9
2.3 Rozpoznawanie.....	9
2.3.1 Ocena stopnia złośliwości	11
2.3.2 Ocena stopnia zaawansowania	11
2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	13
2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą	15
2.6 Aktualne postępowanie medyczne.....	19
2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	21
2.8 Wybór populacji docelowej	30
2.8.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	30
2.8.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku	31
3 Interwencja.....	32
3.1 Charakterystyka interwencji	32
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	32
3.1.2 Zarejestrowane wskazania	33
3.1.3 Dawkowanie i sposób podania	33
3.1.4 Mechanizm działania	34
3.1.5 Przeciwwskazania.....	34
3.1.6 Przedawkowanie	34
3.1.7 Działania niepożądane	35
3.1.8 Kompetencje personelu	36
3.2 Status refundacyjny w Polsce	36
3.2.1 Warunki refundacji dla kabozantynibu	36
3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla kabozantynibu	37
3.2.3 Rekomendacje refundacyjne.....	38
3.2.4 Refundowane technologie medyczne w Polsce	39
3.3 Technologie opcjonalne.....	40
3.3.1 Charakterystyka wybranych technologii opcjonalnych	42

3.4	Efekty zdrowotne.....	46
3.5	Rodzaj i jakość dowodów	47
4	Podsumowanie	48
	Spis rysunków	49
	Spis tabel.....	50
	Bibliografia.....	51

Wykaz skrótów i akronimów

AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
ASR	wskaźniki wystandaryzowane do wieku (ang. <i>age-standardised rates</i>)
BSC	najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. <i>best supportive care</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego (ang. <i>Summary of Products Characteristic</i>)
cRCC	rak jasonokomórkowy nerki (ang. <i>clear cell renal cell carcinoma</i>)
chRCC	rak chromofobny (ang. <i>chromophobe renal cell carcinoma</i>)
DALY	lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. <i>disability adjusted life-years</i>)
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GFR	współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. <i>glomerular filtration rate</i>)
HIF	czynnik wywołany niedotlenieniem tkanek (ang. <i>hypoxia inducible factor</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICD	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IFN-α	interferon alfa
INAHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LDH	dehydrogenaza mleczanowa
MR	rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance</i>)
mRCC	rak nerkowokomórkowy z przerzutami (ang. <i>metastatic renal cell carcinoma</i>)
MSKCC	<i>Memorial Sloan-Kettering Cancer Center</i>
mTOR	inhibitory kinazy serynowo–treoninowej (ang. <i>mammalian target of rapamycin kinase</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
OB	odczyn Biernackiego
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
pRCC	rak brodawkowy nerki (ang. <i>papillary Renal Cell Carcinoma</i>)
RCC	rak nerkowokomórkowy (ang. <i>renal cel carcinoma</i>)
RCT	badanie randomizowane z grupą kontrolną (ang. <i>Randomized controlled trial</i>)
RNK	rak nerkowokomórkowy
RP	Rada Przejrzystości
RTG	rentgenografia (ang. <i>roentgenography</i>)
TK	tomografia komputerowa (ang. <i>computed tomography</i>)
TNM	klasyfikacja stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu
USG	ultrasonografia (ang. <i>ultrasonography</i>)
VEGF	czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. <i>vascular endothelial growth factor</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)
YLL	utracone lata życia (ang. <i>years of life lost</i>)

Streszczenie

Cel

Celem niniejszej analizy było określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych kabozantynibu (Cabometyx®) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowo-komórkowym, po niepowodzeniu uprzednio zastosowanej terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF).

Problem zdrowotny

Ze względu na stale rosnącą zapadalność, utajony przebieg oraz oporność na standardowe metody farmakoterapii, rak nerkowokomórkowy jest specyficznym i ważnym problemem klinicznym. Rak nerki jest trzecim najczęściej diagnozowanym nowotworem układu moczowo-płciowego w Polsce. Z roku na rok liczba pacjentów z rakiem nerki zwiększa się. Rocznie notuje się ponad 4000 nowych zachorowań – według danych Krajowego Rejestru Nowotworów, w Polsce w 2013 roku zdiagnozowano 5134 nowych przypadków raka nerki, odnotowując w tym samym czasie 2584 zgon, przy czym w 1999 roku odnotowano 3520 przypadków zachorowań i 2096 zgonów.

Schemat PICO

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) obejmuje:

- **Populację docelową**, którą stanowią dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, po niepowodzeniu uprzednio zastosowanej terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF);
- **Wnioskowaną interwencję**, którą stanowi podawany doustnie kabozantynib (Cabometyx®), rekomendowany w wytycznych *European Association of Urology, European Society For Medical Oncology* oraz *National Comprehensive Cancer Network* z 2016 we wnioskowanej populacji pacjentów;
- **Komparatory**, do których należą ewerolimus i aksytynib – preparaty obecnie refundowane w Polsce we wnioskowanym wskazaniu, refundacja w ramach programu lekowego: B.10. Leczenie raka nerki (ICD-10 C64) oraz niwolumab, który jest rekomendowany przez najnowsze wytyczne *European Association of Urology, European Society For Medical Oncology, National Comprehensive Cancer Network* oraz *The National Institute for Health and Care Excellence* z 2016 w populacji pacjentów z jasnokomórkowym RNK, u których nastąpiła progresja po pierwszej lub drugiej linii leczenia lekami ukierunkowanymi molekularnie przeciwko VEGF. Obecnie niwolumab nie jest refundowany w Polsce we wnioskowanym wskazaniu (w chwili tworzenia raportu był on oceniany przez AOTMiT w populacji pacjentów z zaawansowanym RCC po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia antyangiogenego (negatywna opinia Rady Przejrzystości i negatywna rekomendacja Prezesa AOTMiT) (AWA niwolumab). W warunkach polskich niwolumab jest refundowany w populacji pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych (B.59. program lekowy). Mimo negatywnej rekomendacji Prezesa AOTMiT, należy podkreślić, że proces refundacyjny nie jest w tej chwili zamknięty, a w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej w zaawansowanym RCC, niwolumab stanowiłby technologię opcjonalną dla kabozantynibu. Z tego względu, a także z ze względu na fakt, że wytyczne kliniczne pozycjonują niwolumab na równi z kabozantynibem, niwolumab został uwzględniony w ramach niniejszej analizy jako potencjalny komparator dla wnioskowanej technologii.
- **Wyniki zdrowotne**, z zakresu skuteczności klinicznej: przeżycie całkowite, przeżycie bez progresji choroby, odpowiedź na leczenie, jakość życia oraz z zakresu bezpieczeństwa: zdarzenia niepożądane.

Słowa kluczowe

cabozantinib, zaawansowany rak nerkowokomórkowy, analiza problemu decyzyjnego

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych kabozantynibu (Cabometyx®) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, po niepowodzeniu uprzednio zastosowanej terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF).

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania kabozantynibu w docelowej populacji chorych:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P);
- interwencja (I);
- komparatory (C);
- efekty zdrowotne (O);
- rodzaj badań klinicznych (S).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanego preparatu w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment, HTA*);
- prezentacja analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacja efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej oraz jej przebiegiem;
- prezentacja aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych;
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Rak nerkowokomórkowy, RNK (ang. *renal cell carcinoma*, RCC, ICD-10: C64 – nowotwór złośliwy nerki, z wyjątkiem miedniczki nerkowej) jest trzecim pod względem zachorowalności nowotworem złośliwym układu narządów moczowo-płciowych i stanowi około 80–90% wszystkich guzów nerek (Vision Group 2012, Ciamporcerro 2015, Kata 1997). W większości przypadków rozwija się z nabłonka cewek krętych bliższych, a bardzo rzadko z innych struktur nerki (Szczeklik 2015).

Klasyfikacja WHO wyróżnia przynajmniej 3 główne typy histologiczne raka nerki (Szczeklik 2015, EAU 2016):

- typ jasnokomórkowy (cRCC);
- typ brodawkowaty (pRCC), który dodatkowo obejmuje dwa podtypy, podtyp 1 oraz charakteryzujący się gorszym rokowaniem podtyp 2;
- typ chromofobny (chRCC).

Wymienione powyższej typy histologiczne odróżnia się na podstawie charakterystycznych cech morfologicznych, uwarunkowań genetycznych oraz molekularnych. Charakterystykę typów histologicznych raka nerkowokomórkowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 1. Charakterystyka typów histologicznych raka nerkowokomórkowego.

Typ	Odsetek przypadków [%]	Charakter guza	Obraz histopatologiczny
Jasnokomórkowy	80–90	Sporadyczny, jednostronny, ograniczony, bogato unaczyniony. Najmniej korzystne rokowanie (EAU 2016).	Komórki okrągłe z dużą ilością cytoplazmy bogatej w cholesterol, glikogen i lipidy.
Brodawkowaty	10–15	Obustronny, wieloogniskowy.	Komórki zawierające ziarnistości zasadochłonne lub kwasochłonne, tworzące struktury brodawkowe lub cewkowe, ubogo unaczynione.
Chromofobny	4–5	Rak najlepiej rokujący.	Komórki z przezroczystą cytoplazmą zawierającą struktury siateczkowe, mikronaczynia.

Źródło: Szczeklik 2015, EAU 2016

Rzadsze (<1%) typy RNK obejmują raka z kanalików zbiorczych oraz raka rdzeniastego, które charakteryzują się złym rokowaniem. Różnicowanie mięsakowate nie stanowi odrębnego typu histologicznego, ale może towarzyszyć wymienionym typom RNK (Szczeklik 2015, PTOK 2013).

2.2 Etiologia i patogeneza

Etiologia raka nerki jest nieznana. RNK rozwija się przeważnie u osób starszych – najczęściej chorują osoby pomiędzy 60. a 70. rokiem życia (NCI 2014).

Do najważniejszych czynników etiologicznych RNK można zaliczyć (Szczeklik 2015, Obuszko 2013, PTOK 2013):

- obciążenia genetyczne – w przypadku raka nerki odziedziczone lub rodzinne predyspozycje występują <4% przypadków (Luca 2008, Clague 2009). Do czynników genetycznych zalicza się: zespół *von Hippel-Lindau*, dziedzicznego raka brodawkowego nerki, stwardnienie guzowate, zespół *Birt-Hong-Dube*;
- czynniki nabyte:
 - palenie papierosów, które wymieniane jest jako jeden z głównych czynników ryzyka; ryzyko wystąpienia raka nerki u osób palących jest dwukrotnie wyższe niż u osób niepalących (NCI 2014);
 - otyłość z nadciśnieniem tętniczym, zwłaszcza w grupie kobiet;
 - narażenia zawodowe – ekspozycja na niektóre związki chemiczne, metale ciężkie, produkty przetwarzania ropy naftowej;
 - nabyta torbielowatość nerek w przypadku chorych ze schyłkową niewydolnością nerek, wymagających leczenia dializami;
 - napromieniowanie miednicy;
 - płeć – rak nerki częściej jest rozpoznawany u mężczyzn niż u kobiet (1,5: 1) (NICI 2014, PTOK 2013, EAU 2016).

2.3 Rozpoznawanie

W większości przypadków rak nerki przebiega bezobjawowo, co oznacza, że u chorego nie występują dolegliwości bezpośrednio wskazujące na jego obecność. Aktualnie ponad połowę przypadków RNK (40–60%) diagnozuje się na podstawie wyników badań obrazowych przeprowadzanych z innych przyczyn (Szczeklik 2015, PTOK 2013).

Poniżej wymieniono badania wykorzystywane w diagnozie raka nerkowokomórkowego (Szczeklik 2015, PTOK 2013, EAU 2016, Hrab 2011):

- Badania przedmiotowe – mają ograniczone znaczenie w rozpoznawaniu raka nerki.
- Badania laboratoryjne – do najczęściej wykonywanych badań laboratoryjnych należą:
 - stężenie kreatyniny w surowicy;
 - wskaźnik filtracji kłębuszkowej (GFR);
 - stężenie hemoglobiny;
 - odczyn Biernackiego (OB);

- aktywność fosfatazy zasadowej;
- aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH);
- stężenie wapnia w surowicy krwi z uwzględnieniem poziomu albumin.
- Badania obrazowe:
 - ultrasonografia (USG) – pozwala ocenić wielkość guza, obecność czopa nowotworowego w obrębie żyły nerkowej bądź żyły głównej, ruchomość guza i nerki w stosunku do struktur sąsiednich, obecność powiększonych węzłów chłonnych;
 - tomografia komputerowa (TK) jamy brzusznej i miednicy z użyciem środka cieniującego – stanowi podstawową metodę oceny stopnia zaawansowania guza nerki; pozwala określić: czynność nerek, wielkość guza, powiększenie węzłów chłonnych, obecność przerzutów do wątroby, jak również obecność nacieku nowotworowego w żyłę główną dolną lub żyłę nerkową;
 - rezonans magnetyczny (MR) – niniejsze badanie wykonuje się najczęściej w razie przeciwwskazań do podania jodowego środka cieniującego; MR ma szczególne znaczenie przy wykrywaniu przerzutów do nadnercza lub bezpośredniego naciekania nadnercza przez raka;
 - arteriografia nerkowa – dostarcza szczegółowych informacji na temat unaczynienia guza, co jest korzystne w przypadku planowania resekcji dużego guza lub embolizacji tętnicy nerkowej w celu zmniejszenia masy guza;
 - urografia klasyczna – obecnie jest stosowana rzadko, uwidacznia zniekształcenie układu kielichowo-miedniczkowego z guzowatymi cieniami w nerkach.
- Badania obrazowe w rozsiały raku nerki:
 - rentgenografia (RTG) lub TK klatki piersiowej oraz TK mózgowia – powyższe badania służą do oceny zaawansowania choroby (poszukiwanie przerzutów);
 - scyntygrafia – jest wykonywana w przypadku podejrzenia przerzutów do kości.
- Biopsja nerki – nie jest standardową procedurą stosowaną przy diagnozowaniu guzów nerek. Jest ona wykonywana w przypadku, gdy wyniki uzyskane z uprzednio wykonanych badań nie dały jednoznacznej diagnozy lub wykryto mały guz, który prawdopodobnie da się leczyć metodą aktywnego nadzoru, ablacją prądem o częstotliwości radiowej lub krioterapią (Sosnowski 2014).

W większości przypadków (60–70%) RNK zmiana jest ograniczona do nerki. Przerzuty regionalne (tj. przerzuty do okolicznych węzłów chłonnych) oraz naciekanie narządów sąsiednich (np. nadnercza) występują u 10–15% pacjentów. Przerzuty odległe (najczęściej do płuc, kości, mózgu, wątroby i nadnerczy) dotyczą 20–25% przypadków (Szczeklik 2015).

2.3.1 Ocena stopnia złośliwości

Stopień złośliwości raka nerki ocenia się zgodnie z powszechnie przyjętą klasyfikacją według Fuhrmana (Tab. 2). Ocena stopnia złośliwości opiera się na badaniu podobieństwa jądra komórki nowotworowej do jądra zdrowej komórki nerki. Nowotwory nerki zazwyczaj ocenia się w skali od 1 do 4 (KCA 2010).

Raka nerki stopnia 1. cechuje jądro komórkowe bardzo podobne do jądra zdrowej komórki. Nowotwory stopnia 1. rosną zazwyczaj powoli i powoli rozprzestrzeniają się do innych części ciała oraz wiążą się z dobrym rokowaniem. Natomiast RNK stopnia 4 wygląda inaczej niż normalne komórki nerki oraz charakteryzuje się gorszymi prognozami. Im wyższy stopień w skali Fuhrmana, tym gorsze rokowania (KCA 2010).

Tab. 2. Skala Fuhrmana.

Stopień	Wielkość jąder komórkowych [μm]	Kształt jąder komórkowych	Chromatyna	Jąderko
1	<10	Okrągły	Gęsta	Bardzo małe
2	15	Nieregularny	Drobnoziarnista	Małe, niewidoczne przy 10-krotnym powiększeniu
3	20	Nieregularny	Gruboziarnista	Wyraźne, widoczne przy 10-krotnym powiększeniu
4	>20	Często wielopłatowy	Otwarta	Makrojąderko

Źródło: Zhou 2013

2.3.2 Ocena stopnia zaawansowania

Klasyfikacji zaawansowania klinicznego RNK dokonuje się według systemu TNM (PTOK 2013, EAU 2016), gdzie:

- T (*tumor* – guz) określa zasięg guza pierwotnego, jego wielkość i naciekanie sąsiednich struktur;
- N (*nodus* – węzeł) określa stan regionalnych węzłów chłonnych;
- M (*metastasis* – przerzut) określa obecność lub brak przerzutów odległych.

Najnowsza wersja klasyfikacji TNM została opublikowana w 2009 roku (Tab. 3) z dodatkiem (stopnie zaawansowania klinicznego, Tab. 4) opublikowanym w 2012 roku (EAU 2016).

Tab. 3. Klasyfikacja TNM w raku nerki.

Cecha	Charakterystyka
T	Guz pierwotny
TX	Nie można ocenić guza pierwotnego
T0	Nie stwierdza się guza pierwotnego
T1	Guz o największym wymiarze ≤ 7 cm, ograniczony do nerki

T1a	Guz o największym wymiarze ≤ 4 cm, ograniczony do nerki
T1b	Guz o największym wymiarze >4 cm i ≤ 7 cm, ograniczony do nerki
T2	Guz o największym wymiarze >7 cm, ograniczony do nerki
T2a	Guz o największym wymiarze >7 cm i ≤ 10 cm, ograniczony do nerki
T2b	Guz o największym wymiarze >10 cm, ograniczony do nerki
T3	Guz wrasta w duże naczynia żyłne lub nacieka tkanki okołonerkowe; nie ma nacieku nadnercza po stronie zajętej nerki i przekraczania powięzi Geroty
T3a	Guz z makroskopowo stwierdzanym zajęciem światła żyły nerkowej lub jej dużych dopływów segmentalnych (zawierających w ścianie mięśniówkę) albo naciekający tkankę tłuszczową okołonerkową i/lub zatoki nerki, ale bez przekraczania powięzi Geroty
T3b	Nowotwór z makroskopowo stwierdzanym zajęciem światła żyły głównej dolnej poniżej przepony
T3c	Nowotwór z makroskopowo stwierdzanym zajęciem światła żyły głównej dolnej powyżej przepony lub naciekający jej ścianę
T4	Nowotwór naciekający poza powięź Geroty, w tym z zajęciem „przez ciągłość” nadnercza po stronie zajętej nerki
N	Regionalne węzły chłonne
NX	Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
N0	Nie stwierdza się przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
N1	Przerzut w pojedynczym regionalnym węźle chłonnym
N2	2 Przerzuty w >1 węźle chłonnym
M	Przerzuty odległe
M0	Nie stwierdza się przerzutów odległych
M1	Obecny przerzut odległy

Źródło: PTOK 2013

Zdefiniowanie cech TNM umożliwia zakwalifikowanie danego nowotworu do konkretnego stopnia zaawansowania klinicznego, określanego liczbami rzymskimi od I (stadium początkowe) do IV (stadium zaawansowane) (Tab. 4).

Tab. 4. Stopnie zaawansowania klinicznego TNM w raku nerki.

Stopień	Cecha TNM
I	T1, N0, M0
II	T2, N0, M0
III	T3, N0, M0
	T1–3, N1, M0

IV	T4, każde N, M0
	Każde T, N2, M0
	Każde T, każde N, M1

Źródło: PTOK 2013

2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Obraz kliniczny

Rak nerkowokomórkowy w większości przypadków rozwija się bezobjawowo (Hrab 2011, Szczeklik 2015, PTOK 2013). Klasyczna triada objawów (triada Virchowa):

- guz wyczuwalny palpacyjnie przez powłoki;
- krwimocz;
- ból w okolicy lędźwiowej;

występuje bardzo rzadko (<5%), zwykle w stadium zaawansowanego raka (Szczeklik 2015, EAU 2016).

Do rozpoznania raka nerkowokomórkowego dochodzi często w trakcie poszukiwania przyczyny ogólnego osłabienia organizmu, nagłej utraty masy ciała, występowania stanów podgorączkowych, nocnych potów, uporczywego kaszlu, czy częstych infekcji dróg moczowych. Objawy raka nerki można podzielić na wynikające z miejscowego zaawansowania guza, obecności przerzutów oraz występowania zespołów paranowotworowych. Objawy kliniczne i symptomy towarzyszące przerzutom raka nerki zależą od miejsca ich występowania (Tab. 5).

Tab. 5. Objawy raka nerki.

Podmiotowe	Przedmiotowe
<ul style="list-style-type: none"> • krwimocz – stwierdzany u 38–40% pacjentów, zwykle występuje okresowo i nie towarzyszy mu ból; • objawy ogólne – zmniejszenie masy ciała i osłabienie, okresowa gorączka z nocnymi potami; • bóle kostne, patologiczne złamania w przypadku przerzutów do kości; • kaszel, krwioplucie, duszności w przypadku przerzutów do płuc. 	<ul style="list-style-type: none"> • guz w jamie brzusznej; • powiększenie węzłów chłonnych szyjnych i nadobojczykowych, spowodowane przez przerzuty; • obrzęki kończyn dolnych i żylaki powrózka nasiennego wskutek zajęcia węzłów chłonnych zaotrzewnowych oraz (rzadziej) bezpośredniego naciekania naczyń żylnych; • nadciśnienie tętnicze (związane z wydzielaniem reniny przez komórki rakowe); • w zaawansowanym stadium: wyniszczenie.

Źródło: Szczeklik 2015, Hrab 2011

Przebieg naturalny i powikłania

Rak nerki najczęściej rozwija się w biegunie (przeważnie w górnym), w korze nerki. Rosnąc przyjmuje kulisty kształt i rozprężając mięsz nerki uwypukla jej powierzchnię. W zależności od położenia guza,

nowotwór nacieka z czasem torebkę nerki, później miedniczkę, górny odcinek moczowodu, tkankę tłuszczową lub naczynia wnęki nerki. W części przypadków (4–15%) RNK może wytwarzać czop nowotworowy wrastający do światła żyły nerkowej lub częściej dolnej. Rak nerki rozprzestrzenia się drogą chłoną i krwionośną. Przerzuty krwiopochodne najczęściej rozwijają się w płucach i kościach, a także ośrodkowym układzie nerwowym i wątrobie (Makota 2010).

Rokowanie

W przypadku raka nerkowokomórkowego, wyróżnia się następujące czynniki rokownicze (PTOK 2013, Hrab 2011):

- czynniki anatomiczne – są one uwzględnione w ocenie stopnia zaawansowania wg systemu TNM i stanowią obecnie najbardziej przydatny czynnik rokowniczy;
- czynniki histologiczne – stopień złośliwości wg Fuhrmana, podtyp raka, obecność struktur mięsakowatych, martwica nowotworu oraz naciekanie układu kanalików zbiorczych;
- czynniki kliniczne – stan ogólny chorego, obecność miejscowych objawów klinicznych, niedokrwistość i liczba płytek krwi. Do oceny stanu klinicznego pacjenta najczęściej wykorzystuje się skalę Karnofsky’ego lub skalę ECOG, służącą do oceny sprawności klinicznej pacjenta. Powyższe skale pozwalają określić stan ogólny oraz jakość życia pacjentów z chorobą nowotworową;
- czynniki molekularne – anhydraza węglanowa IX, śródbłonkowo-naczyniowy czynnik wzrostu (VEGF), czynnik aktywowany niedotlenieniem (HIF); jak dotąd, żaden z nich nie potwierdził swojej wartości jako wiarygodny czynnik rokowniczy, dlatego nie weszły one do codziennej praktyki klinicznej.

Ocena histologiczna usuniętego guza ma duże znaczenie przy określaniu rokowania (Szczeklik 2015). Obecność przerzutów węzłowych i odległych świadczy o złym rokowaniu. Obecność dodatnich węzłów chłonnych prognozuje 30% 5-letnich przeżyć i 5% 10-letnich przeżyć oraz 3–4 razy podnosi ryzyko wystąpienia przerzutów odległych. Od 5% do 10% pacjentów z przerzutami odległymi przeżywa 5 lat oraz od 0% do 7% przeżywa 10 lat (Makota 2010).

Wybór optymalnej metody leczenia raka nerkowokomórkowego powinien być dokonany w oparciu o ocenę rokowania indywidualnego pacjenta. U chorych z wielonarządowymi przerzutami wykorzystuje się model prognostyczny zaproponowany pierwotnie przez badaczy z *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (tzw. klasyfikacja MSKCC wg Motzera, Tab. 6), który uwzględnia 5 czynników klinicznych (stan sprawności poniżej 80% w skali Karnofsky’ego, stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH) powyżej 1,5 x górnej granicy normy, niedokrwistość, korygowane stężenie wapnia powyżej 10 mg/dl, czas od pierwotnego rozpoznania krótszy niż 12 miesięcy) (PTOK 2013).

Tab. 6. Kategorie rokownicze według MSKCC.

Kategoria rokownicza	Liczba czynników	Częstość występowania [%]	Mediana czasu do progresji [mies.]	Mediana czasu przeżycia [mies.]
Korzystna	0	18	8	30
Pośrednia	1–2	62	5	14

Niekorzystna	3–5	20	2,5	5

Źródło: PTOK 2013

W zależności od stadium zaawansowania choroby, odsetek 5-letnich przeżyć jest zróżnicowany i wynosi odpowiednio: dla stadium I – 95%, dla stadium II – 88%, dla stadium III – 59% oraz dla stadium IV – 20% (Cohen 2005).

W badaniu EUROCARE-5 odsetek przeżyć 5-letnich wśród chorych na raka nerki rozpoznanego w latach 1999–2007 wyniósł w Polsce 55%, a średnia w krajach europejskich miała wartość 60% (EUROCARE-5, Angelis 2013).

W USA odsetek przeżyć 5-letnich u chorych na RNK rozpoznanego w latach 2001–2002, w zależności od stopnia zaawansowania choroby wyniósł: I – 80,9%; II – 73,7%; III – 53,3%; IV – 8,2% (PTOK 2013).

2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

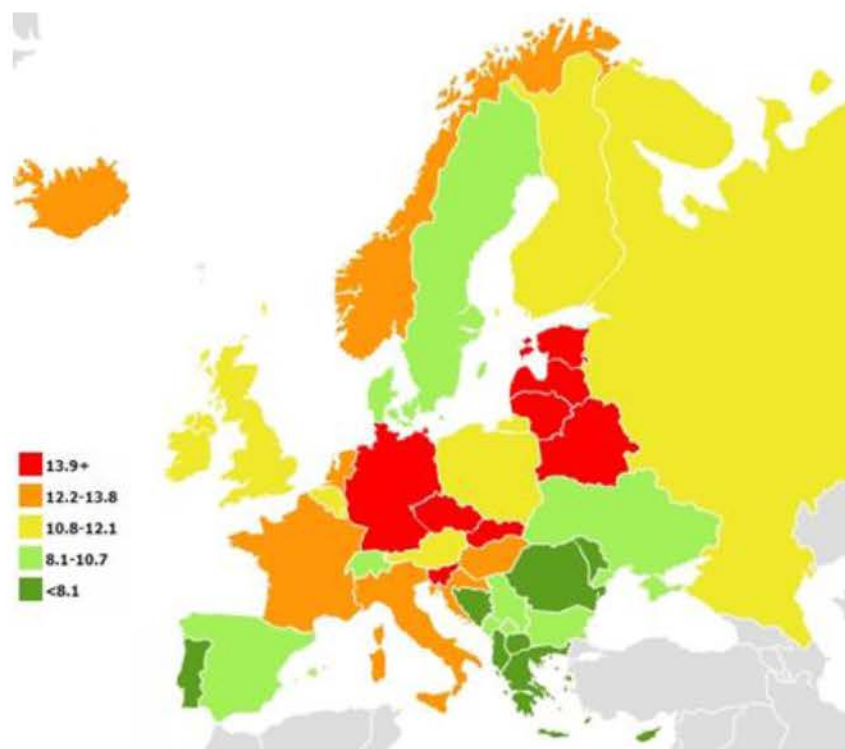
Epidemiologia

Rak nerki stanowi 2–3% nowotworów złośliwych i jest najczęstszym typem litego nowotworu (ok. 90% wszystkich nowotworów złośliwych nerki). Wśród chorych przeważają mężczyźni (1,5: 1), a szczyt zachorowań obserwuje się między 60. a 70. rokiem życia (PTOK 2013).

Według danych światowych, rak nerki zajmuje 12. pozycję wśród najbardziej rozpowszechnionych nowotworów złośliwych i jest 3. najczęściej diagnozowanym nowotworem układu moczowo-płciowego. W 2012 roku zdiagnozowano około 337 860 nowych przypadków raka nerki (Globocan 2012, Ferlay 2012). Częstość występowania raka nerki jest zróżnicowana w zależności od regionu geograficznego: najwięcej przypadków raka nerki odnotowuje się w Europie, Ameryce Północnej i Australii, natomiast najmniej w Indiach, Japonii, Afryce i Chinach (Ljungberg 2011).

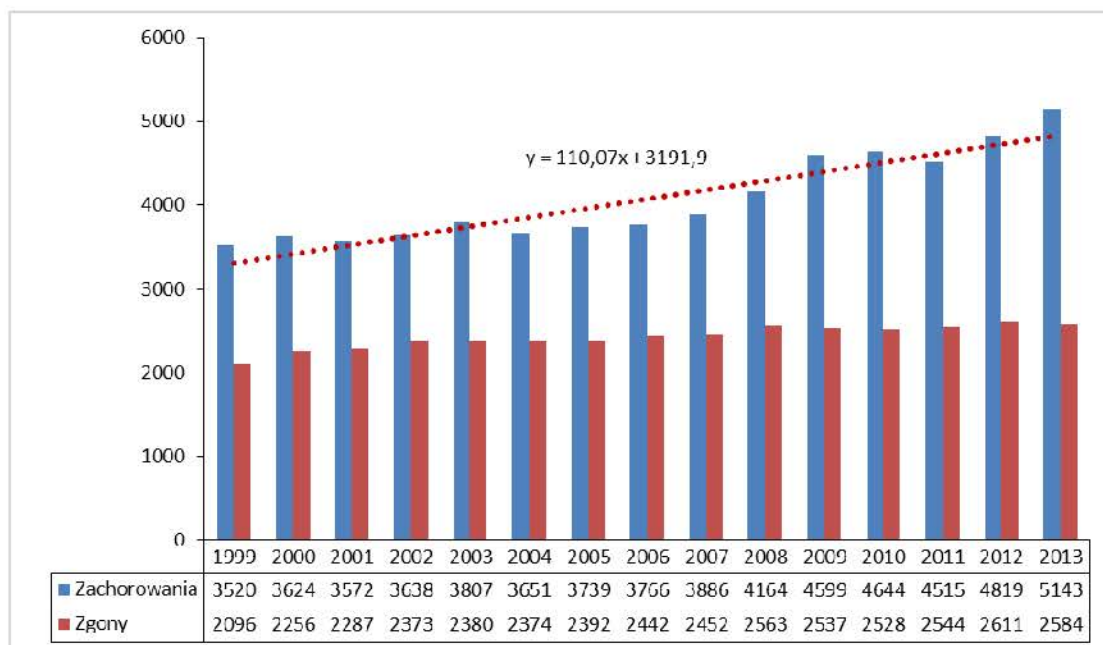
W 2012 roku w Europie odnotowano 115 252 nowych przypadków raka nerki (Globocan 2012, Ferlay 2012). Standaryzowany współczynnik zachorowalności (wg wieku) w przypadku krajów europejskich wyniósł 12,3 dla mężczyzn i 5,9 dla kobiet na 100 000 osób. W przypadku krajów europejskich, najwyższe wskaźniki zachorowalności obserwuje się w Europie Wschodniej, najniższe w Portugalii (Cyran-Chlebicka 2013, Globocan 2012, Ferlay 2012) – patrz rysunek poniżej.

Rys. 1. Standaryzowany współczynnik zachorowalności (wg wieku) w krajach europejskich.



Nowotwory złośliwe nerek stanowią w Polsce 3,9% wszystkich nowotworów złośliwych u mężczyzn i 2,7% u kobiet (Szczeklik 2015). Dane epidemiologiczne opracowane na podstawie Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) wskazują na trend wzrostowy w liczbie zachorowań na raka nerki (Rys. 2). Z danych KRN wynika, że w Polsce w 2013 roku zdiagnozowano 5134 nowych przypadków raka nerki (ICD-10: C64 – nowotwór złośliwy nerki z wyjątkiem miedniczki nerkowej), w tym samym czasie odnotowano 2584 zgony, przy czym w 1999 roku odnotowano 3520 przypadków zachorowań i 2096 zgonów (dane KRN). Obserwowany trend wzrostowy w zakresie zachorowalności na nowotwory złośliwe nerki w pewnym stopniu może być związany z rozwojem i rozpowszechnieniem nowych, dokładniejszych metod diagnostycznych (AWA aksytynib).

Rys. 2. Liczba zachorowań i zgonów na raka nerki wg danych KRN w latach 1999–2013.



Z danych KRN oraz z danych raportu Globocan 2012 wynika, że zapadalność (wyrażona wartościami ASR [ang. *age-standardised rates*]) na nowotwory złośliwe nerki w Polsce (w grupie wiekowej 0–85+) szacuje się na 10,8–11,0/100 000 w populacji mężczyzn i 5,7–5,8/100 000 w populacji kobiet (Tab. 7) (KRN, Globocan 2012, Ferlay 2012). Niniejszy wniosek dotyczy wyłącznie populacji dorosłych pacjentów, dlatego z danych KRN wyodrębniono również zachorowalność w populacji 20+ (z dostępnych danych KRN nie można wyodrębnić populacji powyżej 18. roku życia).

Tab. 7. Zapadalność na nowotwory złośliwe nerki w Polsce.

Rok	Grupa wiekowa	Zapadalność (ASR)	Liczba nowych chorych rocznie	Źródło
Populacja mężczyzn				
2012	wszystkie grupy wiekowe	11,0/100 000	3054	Globocan 2012
2013	wszystkie grupy wiekowe	10,8/100 000	3111	KRN
2013	20+	17,5/100 000	3084	KRN
Populacja kobiet				
2012	wszystkie grupy wiekowe	5,8/100 000	2190	Globocan 2012
2013	wszystkie grupy wiekowe	5,7/100 000	2032	KRN
2013	20+	8,7/100 000	1992	KRN
Ogółem				
2012	wszystkie grupy wiekowe	8,1/100 000	5244	Globocan 2012

2013	wszystkie grupy wiekowe	7,9/100 000	5143	KRN
2013	20+	12,6/100 000	5076	KRN

Źródło: Globocan 2012, KRN

W 2012 roku chorobowość 5-letnia (2008–2012) raka nerki wynosiła 15 468, natomiast chorobowość 10-letnia (2003–2012) – 24 404 (Tab. 8) (Wojciechowska 2014).

Tab. 8. Chorobowość nowotworów złośliwych nerki w Polsce.

Chorobowość	5-letnia (2008–2012)	10-letnia (2003–2012)
Mężczyźni	8 871	13 676
Kobiety	6 615	10 728
Ogółem	15 486	24 404

Źródło: Wojciechowska 2014

Obciążenie chorobą

W celu pomiaru obciążenia rakiem nerki wykorzystano wskaźnik DALY (lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. *disability adjusted life-years*), który wyraża lata życia utracone wskutek przedwczesnego zgonu bądź uszczerbku na zdrowiu w wyniku doznanego urazu lub choroby. Jeden DALY oznacza utratę jednego roku w zdrowiu (WHO DALY).

DALY dla raka nerki określono na podstawie badania, którego celem było wyznaczenie globalnych obciążeń dla chorób nowotworowych (*Global burden of cancer in 2008*, Soerjomataram 2012).

W badaniu Soerjomataram 2012 przedstawiono wartość DALY dla raka nerki (kody ICD-10: C64-C66) z uwzględnieniem poszczególnych analizowanych regionów, w tym Europy Wschodniej. W przypadku mężczyzn, rak nerki przyczynił się do utraty 123 lat życia w zdrowiu, natomiast w przypadku kobiet do utraty 50 lat życia w zdrowiu (Tab. 9).

Tab. 9. Wartość wskaźnika DALY dla raka nerki.

Region	Wartość DALY/100 000 osób	
	Mężczyźni	Kobiety
Europa Wschodnia	123	50
Europa Północna	81	47
Europa Południowa	64	30
Europa Zachodnia	80	38

Źródło: Soerjomataram 2012

Na podstawie badania: *Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2010* (GBD Poland) wyznaczono, że w Polsce w 2010 roku z powodu przedwczesnej umieralności, rak nerki przyczynił się do utraty 54 000 lat życia (YLL, ang. *years of life lost*), przy czym w 1990 roku liczba utraconych lat życia

(YLL) dla raka nerki wynosiła 37 000, zatem w zakresie YLL dla raka nerki odnotowano wzrost na przestrzeni 1990–2010 roku.

2.6 Aktualne postępowanie medyczne

Schemat leczenia raka nerki w dużej mierze zależy od wielkości guza oraz stopnia rozprzestrzenienia raka. Poniżej scharakteryzowano metody wykorzystywane w leczeniu raka nerki.

Chirurgia

Standardem terapii miejscowo zaawansowanego raka nerki jest resekcja chirurgiczna (Makota 2010). Najczęściej wykonywanym zabiegiem w przypadku zlokalizowanego raka nerki jest nefrektomia radykalna, która obejmuje doszczętne usunięcie nerki z guzem, torebką tłuszczową, blaszkami powięzi nerkowej, nadnerczem oraz regionalnymi węzłami chłonnymi (Szczeklik 2015). Czasami, jako zabieg przygotowujący do nefrektomii albo zabieg paliatywny, przeprowadza się embolizację tętnicy nerkowej, której celem jest zmniejszenie masy guza, ustąpienie krwimoczku oraz ograniczenie krążenia oboczego. W przypadku, gdy doszczętne usunięcie tkanek nowotworowych jest niemożliwe, a duży guz lub masywne przerzuty są przyczyną powikłań ze strony innych narządów, można rozważyć paliatywną nefrektomię (Szczeklik 2015, PTOK 2013).

W grupie wybranych chorych (u pacjentów z niewielkim guzem [do 4 cm] znajdującym się w obrębie dolnego lub górnego bieguna nerki bądź obwodowo w środkowej części nerki) można wykonać operacje nerkooszczędzającą, która polega na usunięciu guza z marginesem zdrowych tkanek i pozostawieniu niezmięnionej części nerki.

Leczenie operacyjne raka nerkowokomórkowego z przerzutami może przynieść korzyści jedynie w przypadku technicznych możliwości usunięcia wszystkich zmian przerzutowych. W przypadku większości pacjentów leczenie chirurgiczne ma charakter paliatywny i powinno być skojarzone z uzupełniającym leczeniem systemowym (Ljungberg 2003).

Techniki małoinwazyjne

Techniki małoinwazyjne (przezskórna ablacja wiązką radiową, krioablacja, ablacja laserowa, ablacja zorganizowaną wiązką ultradźwiękową) w ograniczonych przypadkach stanowią alternatywę dla leczenia operacyjnego. Procedury te stosuje się przede wszystkim w przypadku chorych obciążonych dużym ryzykiem okołoperacyjnym (PTOK 2013, Hrab 2011).

Chemioterapia

W przypadku leczenia raka nerkowokomórkowego, klasyczna chemioterapia jest nieskuteczna u zdecydowanej większości pacjentów (wyjątek stanowi rak z kanalików zbiorczych lub RNK z różnicowaniem mięsakowatym, w przypadku których sugeruje się skojarzenie doksorubicyny i gemcytabiny) (Szczeklik 2015, PTOK 2013, Banumathy 2010).

Radioterapia

Rak nerki uważany jest za umiarkowanie promieniowrażliwy (DiBiase 1997, Wronski 1997). Radioterapia uzupełniająca po zabiegu operacyjnym nie jest rutynowym postępowaniem terapeutycznym. Radioterapia przedoperacyjna może być stosowana w przypadkach guzów nieresekcyjnych (Pęczkowski 2007).

Leczenie systemowe

Leczenie systemowe można zastosować wyłącznie u chorych będących w dobrym stanie sprawności ogólnej bez współistniejących istotnych obciążeń internistycznych. Aktualnie często wykorzystuje się leki ukierunkowane molekularnie, a u wybranych chorych wartościowa jest także immunoterapia interferonem α (PTOK 2013).

Immunoterapia interferonem α powinna być stosowana jedynie u chorych z korzystnym rokowaniem, po nefrektomii i z przerzutami ograniczonymi do płuc. Przyczynia się ona do istotnego wydłużenia czasu przeżycia i u części pacjentów pozwala na uzyskanie długotrwałej całkowitej remisji (PTOK 2013).

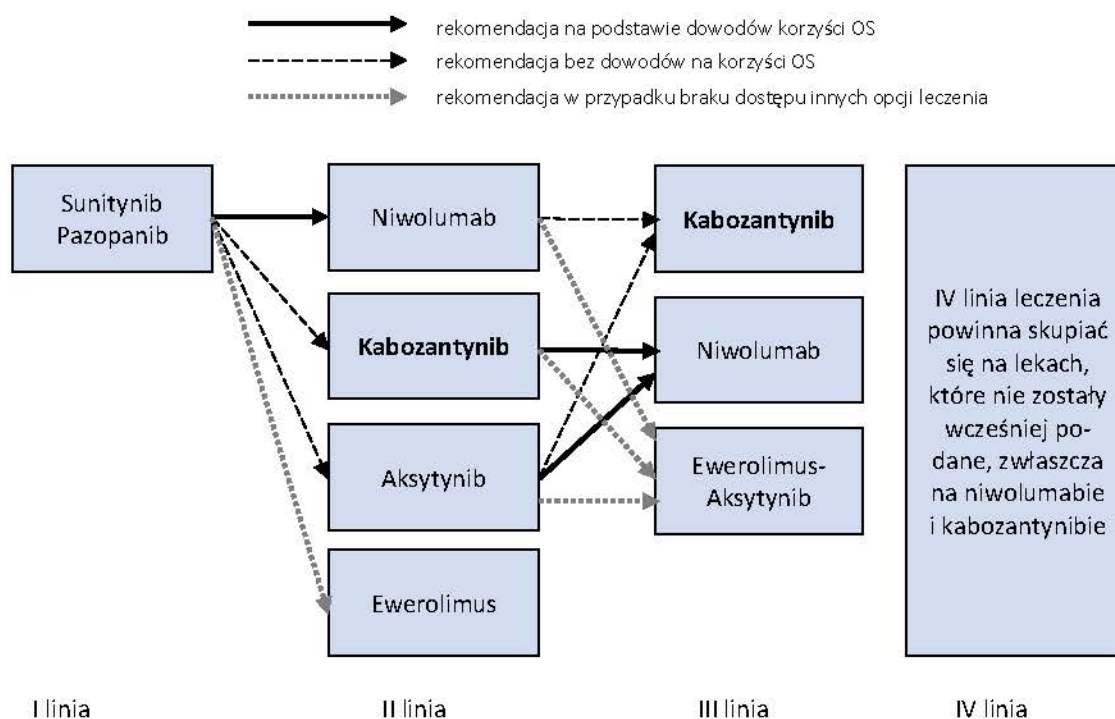
W zakresie leków ukierunkowanych molekularnie w leczeniu RNK wykorzystuje się 3 grupy leków: inhibitory receptorowych kinaz tyrozynowych (głównie receptora dla VEGF i PDGF; sunitynib, sorafenib, pazopanib, aksytynib), inhibitory kinazy serynowo-treoninowej mTOR (temsyrolimus, ewerolimus) oraz przeciwciało monoklonalne anty-VEGF (bewacyzumab) (PTOK 2013). W ramach leczenia zaawansowanego raka nerki, w 2016 roku uzyskały również rejestrację następujące substancje: wnioskowany kabozantynib (EMA kabozantynib), niwolumab (EMA niwolumab) oraz lenwatynib stosowany w skojarzeniu z ewerolimusem (EMA lenwatynib).

W I linii leczenia zastosowanie znalazły sunitynib lub pazopanib. Bewacyzumab skojarzony z interferonem mimo opóźnienia wystąpienia progresji, nie wpływa na wydłużenie czasu przeżycia chorych w porównaniu z immunoterapią (PTOK 2013). Powyższe substancje stosowane są w przypadku leczenia chorych o korzystnym i pośrednim rokowaniu według MSKCC (PTOK 2013). W przypadku pacjentów o niekorzystnym rokowaniu wykorzystuje się temsyrolimus.

W II linii leczenia po niepowodzeniu immunoterapii cytokinami wykorzystuje się sorafenib, pazopanib oraz aksytynib. Natomiast po niepowodzeniu terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego zastosowanie znalazł ewerolimus oraz aksytynib.

Na wykresie poniżej przedstawiono schemat leczenia zaawansowanego jasnokomórkowego raka nerki. Niniejszy schemat opracowano na podstawie najnowszych europejskich wytycznych (EAU 2016).

Rys. 3. Schemat leczenia zaawansowanego jasnokomórkowego raka nerki.



2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W toku przeprowadzania analizy zidentyfikowano następujące wytyczne kliniczne dotyczące leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego:

- 1) Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) z 2013 roku (PTOK 2013);
- 2) *European Association of Urology* (EAU) z 2016 roku (EAU 2016);
- 3) *European Society For Medical Oncology* (ESMO) z 2016 roku (ESMO 2016);
- 4) *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE):
 - a. wytyczne dotyczące sunitynibu z 2009 roku (NICE 2009a);
 - b. wytyczne dotyczące bewacyzumabu, sorafenibu, sunitynibu i temsyrolimusu z 2009 roku (NICE 2009b);
 - c. wytyczne dotyczące pazopanibu z 2011 roku (NICE 2011a);
 - d. wytyczne dotyczące ewerolimusu z 2011 roku (NICE 2011b);
 - e. wytyczne dotyczące aksytynibu z 2015 roku (NICE 2015);
 - f. wytyczne dotyczące niwolumabu z 2016 roku (NICE 2016);
- 5) *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) z 2016 roku (NCCN 2016);
- 6) *Kidney Cancer Canada* z 2015 roku (KCC 2015);
- 7) *Alberta Health Services* (AHS) z 2013 roku (AHS 2013).

W trojgu zidentyfikowanych wytycznych *European Association of Urology*, *European Society For Medical Oncology* i *National Comprehensive Cancer Network* – wytyczne z 2016 roku odniesiono się do terapii kabozantynibem. W powyższych wytycznych zalecano stosowanie kabozantynibu w populacji pacjentów z zaawansowanym jasnokomórkowym RNK, u których nastąpiła progresja po pierwszej lub drugiej linii leczenia lekami ukierunkowanym molekularnie przeciwko VEGF. W wytycznych NCCN oraz ESMO podkreślono, że kabozantynib powinien być stosowany w pierwszej kolejności względem ewerolimusu oraz aksytynibu. Brak informacji na temat stosowania kabozantynibu w pozostałych zidentyfikowanych dokumentach wynika najprawdopodobniej z faktu, że zostały one opublikowane przed 2016 rokiem (2009–2015), natomiast kabozantynib uzyskał europejską rejestrację we wnioskowanym wskazaniu w lipcu 2016 roku (EMA kabozantynib) oraz rejestrację FDA w kwietniu 2016 roku (FDA kabozantynib).

Podsumowując, w zidentyfikowanych wytycznych, w zakresie II oraz kolejnych linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomorkowego, po niepowodzeniu leczenia VEGF zalecano następujące działania:

- po niepowodzeniu leczenia sunitynibem i/lub sorafenibem, ewerolimus znamienne wydłużył czas przeżycia wolnego od progresji w porównaniu z placebo, jednak nie odnotowano istotnego wpływu na czas przeżycia całkowitego;
- drugim lekiem o udowodnionej skuteczności u chorych leczonych uprzednio innymi inhibitarami kinaz tyrozynowych jest aksytynib;
- w wytycznych EAU, ESMO oraz NCCN, pacjentom z jasnokomórkowym RNK, u których nastąpiła progresja po pierwszej lub drugiej linii leczenia lekami ukierunkowanymi molekularnie przeciwko VEGF rekomendowano stosowanie kabozantynibu i niwolumabu (niwolumab rekomendowano również w wytycznych NICE (NICE 2016)). W zależności od dostępności danego schematu leczenia, kabozantynib i niwolumab rekomendowano jako opcje leczenia pierwszego wyboru.

Zalecenia postępowania terapeutycznego opisane w 7 zidentyfikowanych dokumentach podsumowano w tabeli poniżej (Tab. 10).

Tab. 10. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej – leczenie zaawansowanego raka nerkowokomórkowego.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2013 (Polska)	<p>I linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • korzystne rokowanie i przerzuty ograniczone do płuc, rak jasnokomórkowy lub nowotwór z przeważającym komponentem jasnokomórkowym po nefrektomii: <ul style="list-style-type: none"> ○ immunoterapia cytokinami (interferon α, IFN-α); • rokowanie korzystne i pośrednie, rak jasnokomórkowy lub nowotwór z przeważającym komponentem jasnokomórkowym po nefrektomii: <ul style="list-style-type: none"> ○ można rozważyć zastosowanie sunitynibu lub pazopanibu; bewacyzumab skojarzony z interferonem, mimo opóźnienia wystąpienia progresji, nie wpływa na wydłużenie czasu przeżycia chorych w porównaniu z immunoterapią; • rokowanie niekorzystne, różne typy histologiczne RNK: <ul style="list-style-type: none"> ○ temsyrolimus jest jedynym lekiem o udowodnionej skuteczności w grupie niekorzystnego rokowania. <p>II lub III linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • po niepowodzeniu immunoterapii: <ul style="list-style-type: none"> ○ obecnie w leczeniu chorych na zaawansowanego RNK po niepowodzeniu immunoterapii cytokinami wykorzystuje się sorafenib, pazopanib oraz aksytynib; • po niepowodzeniu terapii inhibitorami kinaz tyrozynowych: <ul style="list-style-type: none"> ○ po niepowodzeniu leczenia sunitynibem i/lub sorafenibem, ewerolimus znamienne wydłużył czas przeżycia wolnego od progresji (zmniejszenie ryzyka względnego o 67%) w porównaniu z placebo, jednak nie odnotowano istotnego wpływu na czas przeżycia całkowitego; ○ drugim lekiem o udowodnionej skuteczności u chorych leczonych innymi inhibitorami kinaz tyrozynowych jest aksytynib; ○ sekwencyjne stosowanie inhibitorów kinaz tyrozynowych innych niż aksytynib (np. sorafenib po wcześniejszym leczeniu sunitynibem) nie jest elementem standardowej praktyki klinicznej.
EAU 2016 (Europa)	<p>Chemioterapia w postaci monoterapii nie jest zalecana w leczeniu chorych z mRCC (rak nerkowokomórkowy z przerzutami, stopień zalecenia B).</p> <p>I linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • monoterapia INF-α lub interkuliną-2 podawaną w dużych dawkach nie jest rutynowo zalecana jako pierwsza linia leczenia mRCC (stopień zaleceń A); • sunitinib i pazopanib zalecane są w przypadku leczenia zaawansowanego/przerzutowego jasnokomórkowego RNK (siła zaleceń A);

	<ul style="list-style-type: none"> • terapia skojarzona bewacyzumabem i INF-α jest zalecana chorym z mRCC, charakteryzującym się niskim lub przeciętnym ryzykiem (stopień zaleceń A); • temsyrolimus zalecany jest chorym z mRCC, charakteryzującym się wysokim ryzykiem (stopień zaleceń A); • sunitynib lub ewerolimus w I linii leczenia mogą być stosowane w przypadku leczenia RNK innego typu niż jasnokomórkowy (stopień zaleceń B). <p>II lub III linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kabozantynib zalecany jest pacjentom z jasnokomórkowym RNK, u których nastąpiła progresja po pierwszej lub drugiej linii leczenia lekami ukierunkowanymi molekularnie przeciwko VEGF – na podstawie przewagi PFS względem ewerolimusu (stopień zaleceń A); • niwolumab zalecany jest pacjentom z jasnokomórkowym RNK, u których nastąpiła progresja po pierwszej lub drugiej linii leczenia lekami ukierunkowanymi molekularnie przeciwko VEGF – na podstawie przewagi OS względem ewerolimusu (stopień zaleceń A); • aksytynib można stosować po niepowodzeniu leczenia cytokinami lub niepowodzeniu pierwszej linii leczenia VEGF, w przypadku gdy pozostałe leki stosowane w drugiej linii są niedostępne, bądź wiążą się z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych lub brakiem tolerancji leczenia (stopień zaleceń A); • ewerolimus można stosować w przypadku jasnokomórkowego RNK przy niepowodzeniu leczenia VEGF, w przypadku, gdy pozostałe leki stosowane w drugiej linii są niedostępne, bądź wiążą się z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych lub brakiem tolerancji leczenia (stopień zaleceń A). <p><i>Stopnie zaleceń:</i> <i>A – rekomendacja w oparciu o badania kliniczne wysokiej jakości, w tym co najmniej jedno badanie z randomizacją</i> <i>B – rekomendacja oparta na poprawnie zaprojektowanych i przeprowadzonych badaniach bez randomizacji</i> <i>C – rekomendacja mimo braku bezpośrednich badań klinicznych wysokiej jakości</i></p>
ESMO 2016 (Europa)	<p>I linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku pacjentów z jasnokomórkowym RNK charakteryzujących się niskim lub przeciętnym ryzykiem, zalecane są: <ul style="list-style-type: none"> ○ jako terapia standardowa: bewacyzumab w skojarzeniu z INF-α, sunitynib i pazopanib (poziom I, stopień A); ○ jako alternatywna opcja leczenia: sorafenib (poziom II, stopień B), interleukina-2 w wysokich dawkach (poziom III, stopień C), bewacyzumab w skojarzeniu z niską dawką INF-α (poziom III, stopień A); ○ monoterapia INF-α nie powinna być dłużej traktowana jako standardowa opcja leczenia pacjentów z RNK charakteryzujących się niskim lub przeciętnym ryzykiem (poziom I, stopień D); ○ obecnie trwa badanie, którego celem jest wykazanie wyższości kabozantynibu względem sunitynibu stosowanych u pacjentów z RCC w I linii leczenia; • w przypadku pacjentów z RNK charakteryzujących wysokim ryzykiem, zalecane są: <ul style="list-style-type: none"> ○ jako terapia standardowa: temsyrolimus (poziom II, stopień A);

- o jako alternatywna opcja leczenia: sunitynib (poziom II, stopień B) lub sorafenib (kategoria III, poziom B);
- o w przypadku niektórych pacjentów z RNK charakteryzujących wysokim ryzykiem, jedynym właściwym sposobem leczenia pozostaje najlepsze leczenie podtrzymujące (BSC, ang. *best supportive care*);

II linia leczenia (jasnokomórkowy RNK):

- po niepowodzeniu leczenia cytokinami zalecane są:
 - o jako terapia standardowa: sorafenib (kategoria I, stopień A), pazopanib (kategoria II, stopień A) oraz aksytynib (kategoria II, stopień A);
 - o jako alternatywna opcja leczenia: sunitynib (poziom III, stopień A);

po niepowodzeniu pierwszej linii leczenia VEGF zalecane są:

- o jako terapia standardowa: aksytynib (kategoria II, stopień B) i ewerolimus (kategoria II, stopień B);
- o jako alternatywna opcja leczenia: sorafenib (poziom III, stopień B);
- o standardy leczenia pacjentów II linii uległy zmianie po publikacji wyników dwóch najnowszych badań, w których wykazano poprawę OS dla kabozantynibu oraz niwolumabu względem ewerolimusu oraz poprawę PFS dla kabozantynibu; w zależności od dostępności danej metody leczenia, w wytycznych ESMO zalecane jest następujące postępowanie:
 - w przypadku, gdy dostępny jest jedynie niwolumab – jest on rekomendowany (kategoria I, stopień A);
 - **w przypadku, gdy dostępny jest niwolumab oraz kabozantynib – rekomendowany jest którykolwiek z leków (kategoria I, stopień A);**
 - w przypadku, gdy żaden z nowych leków nie jest dostępny (ani niwolumab ani kabozantynib) – rekomendowany jest ewerolimus (kategoria II, stopień B) lub aksytynib (kategoria II, stopień B);
- o lenwatinib stosowany w skojarzeniu z ewerolimusem został niedawno zatwierdzony przez FDA oraz europejski Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (na podstawie wyników randomizowanego badania, przeprowadzonego w grupie 150 pacjentów); ze względu na wielkość badania, rekomendacje dotyczące stosowania lenwatinibu w skojarzeniu z ewerolimusem w populacji pacjentów z zaawansowanym RCC nie zostały uwzględnione w najnowszych wytycznych ESMO;

III linia leczenia:

- **w przypadku pacjentów po niepowodzeniu drugiej linii leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej zalecany jest niwolumab albo kabozantynib (kategoria II, stopień A); w przypadku, gdy obie wymienione powyżej substancje nie są dostępne, jako terapia standardowa zalecany jest ewerolimus (kategoria II, stopień B);**
- **w przypadku pacjentów leczonych wcześniej jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej i niwolumabem, jako kolejna opcja leczenia zalecany jest kabozantynib (kategoria V, stopień A); w przypadku braku dostępności kabozantynibu, zalecany jest albo ewerolimus, albo aksytynib (kategoria IV, stopień C);**

	<ul style="list-style-type: none"> • w przypadku pacjentów leczonych wcześniej jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej i kabozantynibem, jako kolejna opcja leczenia zalecany jest niwolumab (kategoria V, stopień A); w przypadku braku dostępności niwolumabu, zalecany jest albo ewerolimus, albo aksytynib (kategoria V, stopień B); • w przypadku pacjentów wcześniej leczonych VEGF i inhibitorem mTOR (inhibitor kinazy serynowo-treoninowej) zalecany jest sorafenib (kategoria II, stopień B); kabozantynib i niwolumab są również zalecane w niniejszym przypadku (kategoria V, stopień A) Inny inhibitor kinazy tyrozynowej lub ponowne podanie tego samego inhibitora kinazy tyrozynowej może zostać rozważone jako alternatywna opcja leczenia (kategoria IV, stopień B). <p><i>Kategorie dowodów:</i></p> <p><i>I – dowody oparte na wynikach co najmniej jednego prawidłowo zaplanowanego badania klinicznego z randomizacją i grupą kontrolną lub metaanalizy poprawnie przeprowadzonych homogenicznych badań klinicznych</i></p> <p><i>II – dowody oparte na wynikach randomizowanych badań klinicznych o małej liczbie chorych lub na wynikach dużych badań klinicznych, co do których istnieje podejrzenie złej metodologii lub na metaanalizie badań z heterogennymi grupami chorych</i></p> <p><i>III – prospektywne badania kohortowe</i></p> <p><i>IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</i></p> <p><i>V – badania bez grupy kontrolnej, studium przypadku, opinie ekspertów</i></p> <p><i>Poziom rekomendacji:</i></p> <p><i>A – silne dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania i znacznej korzyści klinicznej, zdecydowanie uzasadniające postępowanie</i></p> <p><i>B – silne lub pośrednie dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, uzasadniające postępowanie</i></p> <p><i>C – wystarczające dowody na skuteczność lub korzyści, które nie przewyższają ryzyka lub wad, opcjonalne</i></p> <p><i>D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub potwierdzające negatywny wpływ, na ogół nie są zalecane</i></p> <p><i>E – silne dowody przeciwko skuteczności lub potwierdzające negatywny wpływ, nigdy niezalecane</i></p>
<p>NICE 2009–2016 (Wielka Brytania)</p>	<p>I linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bewacyzumab, sorafenib i temsylolimus nie są zalecane w I linii leczenia chorych z zaawansowanym i/lub przerzutowym RNK; • pazopanib zalecany jest chorym z zaawansowanym RNK, którzy nie stosowali uprzednio cytokin i charakteryzują się stopniem sprawności 0 lub 1 w skali sprawności ECOG; • sunitynib zalecany jest chorym z zaawansowanym lub przerzutowym RNK, którzy kwalifikują się do immunoterapii i charakteryzują się stopniem sprawności 0 lub 1 w skali sprawności ECOG. <p>II linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • aksytynib jest zalecany pacjentom z RNK po niepowodzeniu leczenia cytokinami lub niepowodzeniu pierwszej linii leczenia VEGF; • sorafenib i sunitynib nie są zalecane w II linii leczenia chorych z zaawansowanym i/lub przerzutowym RNK;

	<ul style="list-style-type: none"> • ewerolimus nie jest zalecany pacjentom z zaawansowanym i/lub przerzutowym RNK w II linii leczenia (obecnie NICE ponownie rozpatruje wniosek dotyczący stosowania ewerolimusu w II linii leczenia, w populacji pacjentów z zaawansowanym i/lub przerzutowym RNK, przewidywana data publikacji: luty 2017); • niwolumab jest rekomendowany w populacji wcześniej leczonych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki, pod warunkiem, że firma dostarczy substancje czynną (niwolumab) z uzgodnioną zniżką.
NCCN 2016 (Stany Zjednoczone)	<p>I linia leczenia (w przypadku nawrotu choroby lub nieoperacyjnego, jasnokomórkowego RNK w stadium IV):</p> <ul style="list-style-type: none"> • sunitynib (kategoria 1); • temsyrolimus (kategoria 1 w przypadku pacjentów słabo rokujących, kategoria 2B w przypadku pacjentów z innych grup ryzyka); • bewacyzumab w skojarzeniu z INF (kategoria 1); • pazopanib (kategoria 1); • wysokie dawki interkulin-2 w przypadku pacjentów w dobrym stanie oraz z normalnym funkcjonowaniem organów (kategoria 2A); • aksytynib (kategoria 2A); • sorafenib w przypadku wybranych pacjentów (kategoria 2A); • oraz najlepsze leczenie podtrzymujące (BSC) (radioterapia paliatywna, metastazektomia, bisfosfoniary lub inhibitory ligandu RANK [leczenie przerzutów do kości]). <p>Kolejne linie leczenia (w przypadku nawrotu choroby lub nieoperacyjnego, jasnokomórkowego RNK w stadium IV):</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapie celowane: <ul style="list-style-type: none"> ○ po niepowodzeniu terapii antyangiogennej: <ul style="list-style-type: none"> ▪ aksytynib (kategoria 1); ▪ kabozantynib (kategoria 1) – w oparciu o wyniki badań III fazy, pacjenci kwalifikujący się do leczenia kabozantynibem powinni w pierwszej kolejności otrzymać kabozantynib względem ewerolimusu; ▪ niwolumab (kategoria 1) – w oparciu o wyniki badań III fazy, pacjenci kwalifikujący się do leczenia niwolumabem, powinni w pierwszej kolejności otrzymać niwolumab względem ewerolimusu; ▪ ewerolimus (kategoria 1); ▪ lenwatynib + ewerolimus (kategoria 2A); ▪ sorafenib (kategoria 2A); ▪ sunitynib (kategoria 2A); ▪ pazopanib (kategoria 2A); ▪ temsyrolimus (kategoria 2B); ▪ bewacyzumab (kategoria 2B);

	<ul style="list-style-type: none"> ○ po niepowodzeniu leczenia cytokinami: <ul style="list-style-type: none"> ▪ aksytynib (kategoria 1); ▪ sorafenib (kategoria 1); ▪ sunitynib (kategoria 1); ▪ pazopanib (kategoria 1); ▪ temsyrolimus (kategoria 2A); ▪ bewacyzumab (kategoria 2A); ▪ lub terapia cytokinami: wysokie dawki interkuliny-2 w przypadku pacjentów w dobrym stanie oraz z normalnym funkcjonowaniem organów; • oraz najlepsze leczenie podtrzymujące (BSC) (radioterapia paliatywna, metastazektomia, bisfosfoniary lub inhibitory ligandu RANK [leczenie przerzutów do kości]). <p><i>Kategoria:</i> 1 – rekomendacja na podstawie dowodu o wysokiej jakości (np. randomizowane badania kliniczne), powszechna zgoda wśród członków NCC 2A – rekomendacja na podstawie dowodu o niskiej jakości, powszechna zgoda wśród członków NCC 2B – rekomendacja na podstawie dowodów o niskiej jakości i brak konsensusu wśród członków NCC 3 – rekomendacja na podstawie dowodu o jakiegokolwiek jakości, związana z dużymi rozbieżnościami opinii</p>
KCC 2015 (Kanada)	<p>I linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku pacjentów z niskim lub przeciętnym ryzykiem, zalecane są: <ul style="list-style-type: none"> ○ jako terapia standardowa: sunitynib, pazopanib, bewacyzumab w skojarzeniu z INF-α (poziom dowodów 1); ○ jako alternatywne opcje leczenia: wysoka dawka interkuliny-2, sorafenib (poziom dowodów <1); • w przypadku pacjentów z charakteryzujących wysokim ryzykiem, zalecane są: <ul style="list-style-type: none"> ○ jako terapia standardowa: temsyrolimus (poziom dowodów 1); ○ jako alternatywna opcja leczenia: sunitynib i pazopanib (poziom dowodów <1). <p>II linia leczenia (jasnokomórkowy RNK):</p> <ul style="list-style-type: none"> • po niepowodzeniu leczenia cytokinami zalecane są: <ul style="list-style-type: none"> ○ jako terapia standardowa sorafenib, pazopanib i aksytynib (poziom dowodów 1); ○ jako alternatywna opcja leczenia: sunitynib i bewacyzumab w skojarzeniu z INF-α (poziom dowodów <1); • po niepowodzeniu pierwszej linii leczenia lekami ukierunkowanymi molekularnie przeciwko VEGF zalecane są: <ul style="list-style-type: none"> ○ jako terapia standardowa: ewerolimus i aksytynib (poziom dowodów 1); ○ jako alternatywna opcja leczenia: terapia celowana uprzednio niestosowana (poziom dowodów <1);

	<ul style="list-style-type: none"> • po niepowodzeniu inhibitorów mTOR: <ul style="list-style-type: none"> ◦ sunitynib i sorafenib (poziom dowodów <1). <p>III linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia celowana uprzednio niestosowana (poziom dowodów <1). <p><i>Poziom dowodów:</i></p> <p><i>1a – przeglądy systematyczne i metaanalizy jednorodnych, randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych (RCT)</i></p> <p><i>1b – dobrej jakości RCT</i></p> <p><i>2a – przeglądy systematyczne i metaanalizy jednorodnych badań kohortowych lub przeglądy systematyczne i metaanalizy badań RCT heterogenicznych w niewielkim stopniu</i></p> <p><i>2b – dobrej jakości badania kohortowe, niskiej jakości RCT</i></p> <p><i>2c – efekty prac badawczych, badania ekologiczne</i></p> <p><i>3a – przeglądy systematyczne jednorodnych badań kliniczno-kontrolnych lub przeglądy systematyczne badań RCT bez wykonanych metaanaliz</i></p> <p><i>3b – dobrej jakości badania kliniczno-kontrolne</i></p> <p><i>4 – studium przypadku, słabej jakości badania kohortowe oraz badania kliniczno-kontrolne, przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych heterogenicznych w niewielkim stopniu</i></p> <p><i>5 – opinie ekspertów bez jednoznacznej oceny krytycznej</i></p>
AHS 2013 (Kanada)	<p>I linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sunitynib jest dobrym rozwiązaniem w przypadku terapii pierwszej linii i powinien być kontynuowany do czasu progresji choroby lub braku tolerancji ze strony pacjenta; • temsyrolimus w pierwszej linii leczenia rekomendowany jest zwłaszcza pacjentom znajdującym się w grupie wysokiego ryzyka; • trzecią opcją stosowaną w pierwszej linii leczenia jest pazopanib; rekomendowany jest pacjentom niemogącym stosować terapii sunitynibem. <p>II linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • po niepowodzeniu leczenia cytokinami: <ul style="list-style-type: none"> ◦ sorafenib i sunitynib; • po niepowodzeniu leczenia lekami ukierunkowanymi molekularnie przeciwko VEGF: <ul style="list-style-type: none"> ◦ ewerolimus rekomendowany jest po niepowodzeniu leczenia sunitynibem, sorafenibem lub po niepowodzeniu leczenia obiema substancjami; ◦ AHS wskazało również aksytynib jako obiecującą terapię w II linii leczenia pacjentów z przerzutowym RNK.

2.8 Wybór populacji docelowej

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, produkt leczniczy Cabometyx jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC) u dorosłych pacjentów, u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF). Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla produktu leczniczego Cabometyx nie jest tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym, ponieważ jest ograniczone przez kryteria włączenia do programu lekowego, które zawężają populację w porównaniu do wskazania z ChPL (szczegółowe kryteria przedstawiono w rozdziale 3.2.1). W rozdziałach poniżej opisano szacowanie liczebności populacji, obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana oraz populacji docelowej.

2.8.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Oszacowana w oparciu o dane Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) oraz opinie ekspertów klinicznych aktualna (dane na 2017 rok) liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana wynosi około 700 (od około 540 do blisko 920) pacjentów. Zakres niepewności tych szacunków wynika z niewielkich rozbieżności w opiniach ekspertów oraz faktu, że proces szacowania docelowej populacji jest był wieloetapowy, tj. zakładał szacowanie:

- odsetka pacjentów z typem jasnokomórkowym lub mieszanym (z przeważającym komponentem jasnokomórkowym) wśród wszystkich RCC,
- odsetka pacjentów w stadium zaawansowanym wśród RCC z typem jasnokomórkowym (pierwotne uogólnienie lub nawrót po pierwotnym leczeniu chirurgicznym),
- odsetka pacjentów kwalifikujących się do I linii leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych, stosowanych w ramach istniejącego programu lekowego, dotyczącego leczenia zaawansowanego raka nerki (B.10. – Leczenie raka nerki),
- odsetka pacjentów kwalifikujących się do II linii leczenia po nieskuteczności I linii leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych.

Dokładne obliczenia populacji oraz referencje do piśmiennictwa wykorzystanego w szacunkach przedstawiono w arkuszu „Dane wejściowe” w załączonym modelu analizy. Eksperti kliniczni ([REDACTED]) biorący udział w badaniu ankietowym otrzymali wynagrodzenie z firmy Ipsen.

Tab. 11. Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.

Wskazanie	Liczebność populacji	Źródło
Zawansowany rak nerkowokomórkowy u dorosłych pacjentów, u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego	709 (zakres: 539-915)	Szacunki oparte na danych z rejestru nowotworów (KRN) oraz opiniach ekspertów klinicznych

Walidacją przedstawionych szacunków jest liczebność populacji docelowej przedstawiona w AWA do leku Opdivo (AWA Opdivo). W analizie tej szacowana liczebność populacji docelowej wynosiła 660, 699 i 734 odpowiednio w 2017, 2018 i 2019 (rozdział 6.3.3, tabela 35 w dokumencie AWA Opdivo).

Dodatkowo, walidacją tych szacunków są dane opublikowane w sprawozdaniu NFZ z II kwartału (Sprawozdanie NFZ), w którym podano statystyki dotyczące realizacji programu lekowego B.10. Według tych statystyk, w I półroczu aksytynibem oraz ewerolimusem (lekami stosowanymi w II linii) leczonych było 506 osób (26,7% wszystkich pacjentów leczonych w programie). Nie można bezpośrednio z tych danych oszacować liczby pacjentów rozpoczynających leczenie, ale biorąc pod uwagę, że w I półroczu rozliczono diagnostykę w programie lekowym u 1291 pacjentów, można szacować, że nowych pacjentów leczonych aksytynibem lub ewerolimusem w I półroczu 2016 roku było 345 (26,7% z 1291), co może odpowiadać około 690 pacjentom w przekroju rocznym, a więc wartości zbliżonej do szacunków ekspertów klinicznych.

2.8.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku

Mimo że wnioskowane wskazanie refundacyjne dla produktu leczniczego Cabometyx nie jest tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym (wnioskowane wskazanie jest ograniczone przez kryteria włączenia do programu lekowego, które są węższe w porównaniu do wskazania z ChPL), w praktyce, mając na uwadze, że lek ma być stosowany po wcześniejszej terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF), a więc w populacji objętej już ograniczeniami programu lekowego, należy przyjąć, że liczebność populacji docelowej wskazanej we wniosku jest tożsama z liczebnością populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana. Przyjęto, że wniosek obejmuje II połowę 2017, cały 2018 i I połowę 2019 roku. W tabeli poniżej zestawiono liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku dla tak przyjętego horyzontu analizy.

Tab. 12. Liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku.

Wskazanie	Liczebność populacji		Źródło
	1. rok	2. rok	
Zawansowany rak nerkowokomórkowy u dorosłych pacjentów, u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego	739 (zakres: 561-954)	759 (zakres: 577-981)	Szacunki oparte na danych z rejestru nowotworów (KRN) oraz opiniach ekspertów klinicznych

3 Interwencja

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu do obrotu kabozantynibu stosowanego w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u dorosłych pacjentów, u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) została wydana 21 lipca 2016 roku (EMA kabozantynib).

Natomiast w przypadku amerykańskiej Agencji ds. Leków – *U.S. Food and Drug Administration* (FDA), kabozantynib został zarejestrowany we wnioskowanym wskazaniu (pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, którzy otrzymali wcześniej terapię antyangiogenną) 25 kwietnia 2016 roku (FDA kabozantynib).

3.1 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące kabozantynibu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W tabeli poniżej (Tab. 13) podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego (ChPL Cabometyx).

Tab. 13. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Cabometyx [®] , tabletki powlekane 60 mg, 40 mg, 20 mg, 30 sztuk EAN (3582186003961 – 60 mg; 3582186003954 – 40 mg; 3582186003947 – 20 mg)
Kod ATC	ATC L01XE26
Substancja czynna	(S)-jabłczan kabozantynibu
Wnioskowane wskazanie	Dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF)
Dawkowanie	Zalecana dawka produktu Cabometyx [®] wynosi 60 mg raz na dobę. Leczenie należy kontynuować do czasu, w którym pacjent nie będzie już odnosić korzyści klinicznych z leczenia lub do momentu wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności.
Droga podania	Podawanie doustne.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Kabozantynib jest małą cząsteczką, która hamuje liczne receptory kinaz tyrozynowych (RTK) związane ze wzrostem nowotworu i angiogenezą, patologiczną przebudową kości, opornością na leki i tworzeniem przerzutów nowotworu.

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W tabeli poniżej (Tab. 14) przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 14. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Komisja Europejska: 21 lipca 2016 roku Amerykańskiej Agencji ds. Leków (FDA): 25 kwietnia 2016 roku.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF).
Status leku sierocego	Nie.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego Cabometyx [®] . Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

3.1.2 Zarejestrowane wskazania

Produkt leczniczy Cabometyx[®] jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC) u dorosłych pacjentów, u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF).

3.1.3 Dawkowanie i sposób podania

Zalecana dawka produktu Cabometyx[®] wynosi 60 mg raz na dobę. Leczenie należy kontynuować do czasu, w którym pacjent nie będzie już odnosił korzyści klinicznych z leczenia lub do momentu wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności.

Postępowanie w razie podejrzanego działania niepożądanego produktu może wymagać czasowego przerwania podawania i (lub) zmniejszenia dawki produktu Cabometyx[®] (szczegółowe informacje odnośnie dostosowywania dawki przedstawiono w ChPL (ChPL Cabometyx). Jeśli konieczne jest zmniejszenie dawki, zaleca się zmniejszyć ją do 40 mg na dobę, a następnie do 20 mg na dobę. Przerwanie podawania zalecane jest w przypadku toksyczności stopnia 3. lub wyższego wg kryteriów CTCAE lub też nietolerowanej toksyczności stopnia 2. Zmniejszenie dawki zalecane jest w przypadku zdarzeń, które w razie przedłużającego się utrzymywania, mogłyby stać się poważne lub nietolerowane.

W razie pominięcia dawki przez pacjenta, pacjent nie powinien przyjmować pominiętej dawki, jeśli do czasu przyjęcia kolejnej pozostało mniej niż 12 godzin.

Jednocześnie stosowane produkty lecznicze

Należy zachować ostrożność stosując jednocześnie produkty lecznicze, które są silnymi inhibitorami izoenzymu CYP3A4; należy również unikać jednoczesnego, długotrwałego stosowania produktów leczniczych, które są silnymi induktorami izoenzymu CYP3A4 (patrz punkty 4.4 i 4.5). Należy rozważyć wybór alternatywnego, jednocześnie stosowanego produktu leczniczego, który ma minimalne działanie indukujące lub hamujące CYP3A4, bądź nie ma na niego żadnego wpływu.

Szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie zaleca się określonej modyfikacji dawki w przypadku stosowania kabozantynibu u osób w podeszłym wieku (≥ 65 lat).

Rasa

Doświadczenie związane ze stosowaniem kabozantynibu u pacjentów rasy innej niż kaukaska jest ograniczone.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

Należy zachować ostrożność, stosując kabozantynib u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek. Nie zaleca się stosowania kabozantynibu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek, ponieważ nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania tego leku w tej grupie pacjentów.

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

Zalecana dawka kabozantynibu dla pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby wynosi 40 mg raz na dobę. Pacjenci powinni być obserwowani w kierunku zdarzeń niepożądanych i w razie potrzeby należy zmodyfikować dawkę lub czasowo wstrzymać podawanie produktu. Nie zaleca się stosowania kabozantynibu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, ponieważ nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania tego leku w tej grupie pacjentów.

Pacjenci z zaburzeniem czynności serca

Dostępne są jedynie ograniczone dane na temat stosowania leku u pacjentów z zaburzeniem czynności serca. Nie ma konkretnych zaleceń dotyczących dawkowania.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności kabozantynibu u dzieci i młodzieży w wieku <18 lat. Dane nie są dostępne.

3.1.4 Mechanizm działania

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

3.1.5 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

3.1.6 Przedawkowanie

Nie ma swoistego leczenia przedawkowania kabozantynibu, a prawdopodobne objawy przedawkowania nie zostały określone. W przypadku podejrzanego przedawkowania, należy wstrzymać podawanie kabozantynibu i zastosować leczenie podtrzymujące. Kliniczne laboratoryjne parametry metabolizmu należy kontrolować co najmniej raz w tygodniu lub tak często, jak będzie to wskazane klinicznie,

aby ocenić zachodzące zmiany. Działania niepożądane związane z przedawkowaniem należy leczyć objawowo.

3.1.7 Działania niepożądane

Najczęstsze poważne działania niepożądane związane z kabozantynibem to ból brzucha (3%), wysięk opłucnowy (3%), biegunka (2%) i nudności (2%). Najczęstsze działania niepożądane dowolnego stopnia (występujące u co najmniej 25% pacjentów) obejmowały biegunkę (74%), zmęczenie (56%), nudności (50%), zmniejszenie łaknienia (46%), erytrodyzestezę dłoniowo-podeszwową (42%), nadciśnienie tętnicze (37%), wymioty (32%), zmniejszenie masy ciała (31%) i zaparcia (25%).

Tabularyczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane wymienione poniżej są uporządkowane zgodnie z przyjętą w MedDRA klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Podane częstości obejmują wszystkie stopnie działań niepożądanych i zdefiniowane są następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). Działania niepożądane w obrębie każdej grupy częstości występowania wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tab. 15. Działania niepożądane zgłaszane w związku z kabozantynibem.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		ropień	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	niedokrwistość		
Zaburzenia endokrynologiczne	niedoczynność tarczycy		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zmniejszenie łaknienia, hipofosfatemia, hipalbuminemia, hipomagnezemia, hiponatremia, hipokaliemia, hiperkalie-mia, hipokalcemia, hiperbilirubinemia	odwodnienie	
Zaburzenia układu nerwowego	zaburzenie smaku, ból głowy, zawroty głowy		drgawki
Zaburzenia ucha i błędnika		szumy uszne	
Zaburzenia naczyniowe	nadciśnienie tętnicze	zatorowość płucna	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	dysfonia, duszność, kaszel		
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, nudności, wymioty, zapalenie jamy	ból nadbrzusza, refluks żołądkowo-przełykowy, guzki krwawnicze	przetoka odbytu, zapalenie trzustki

	ustnej, zaparcie, ból brzucha, niestrawność		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			cholestatyczne zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, wysypka, suchość skóry	świąd, łysienie	
Zaburzenia mięśniowo – szkieletowe i tkanki łącznej	ból kończyn, skurcze mięśni, bóle stawów		martwica kości szczęki
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	białkomocz		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie, zapalenie błon śluzowych, astenia	obrzęk obwodowy	
Badania diagnostyczne	zmniejszenie masy ciała, zwiększenie aktywności AlAT, AspAT i ALP w surowicy, zwiększenie stężenia kreatyniny, zwiększenie stężenia triglicerydów, hiperglikemia, hipoglikemia, limfopenia, neutropenia, trombocytopenia, zwiększenie aktywności GGT, zwiększenie aktywności amylazy, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, zwiększenie aktywności lipazy		

3.1.8 Kompetencje personelu

Produkt Cabometyx[®] jest przeznaczony do podawania doustnego. Tabletki należy połykać w całości, nie dzieląc ich ani nie rozkruszając. Należy pouczyć pacjentów, aby nie jedli niczego co najmniej przez 2 godziny przed przyjęciem i przez 1 godzinę po przyjęciu produktu Cabometyx[®].

3.2 Status refundacyjny w Polsce

Obecnie kabozantynib (Cabometyx[®]) nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce.

3.2.1 Warunki refundacji dla kabozantynibu

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania kabozantynibu ze środków publicznych, w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, po niepowodzeniu uprzednio zastosowanej terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyńowego (VEGF), w ramach programu lekowego.

Tab. 16. Wnioskowany sposób finansowania.

Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa

3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla kabozantynibu

Uzasadnienie grupy limitowej

Nie zidentyfikowano grupy limitowej, w której byłyby leki o tej samej nazwie międzynarodowej lub innej nazwie międzynarodowej, ale podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania do kabozantynibu – brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej (Ustawa refundacyjna 2011).

Nie zidentyfikowano również grupy limitowej, w której byłyby leki oferujące podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny do kabozantynibu, pomimo odmiennych mechanizmów działania leków – brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej (Ustawa refundacyjna 2011).

Kabozantynib jest lekiem, co oznacza, że art. 15 ust. 3 pkt 3 ustawy odnoszący się do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego nie znajduje zastosowania (Ustawa refundacyjna 2011).

W Analizie klinicznej (AEK Cabometyx) wykazano, że stosowanie kabozantynibu daje dodatkowe efekty zdrowotne w porównaniu do dotychczas refundowanego ewerolimusu oraz aksytynibu (jak również do znajdującego się w fazie oceny niwolumabu) – spełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 pkt 1 ustawy zezwalających na utworzenie nowej grupy limitowej (Ustawa refundacyjna 2011).

W związku z powyższym, ze względu na brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy i zapisów art. 15 ust. 3 pkt 2 wskazujących na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej oraz uzyskiwane efekty zdrowotne i dodatkowe efekty zdrowotne wykazane w ramach Analizy klinicznej (spełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 pkt 1 zezwalających na utworzenie odrębnej grupy limitowej) wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej.

Uzasadnienie kategorii odpłatności

Wnioskodawca wnosi o refundację w ramach kategorii dostępności refundacyjnej: lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach programu lekowego. Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu B. *Leki dostępne w ramach programu lekowego*, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto.

Zgodnie z aktualną ustawą refundacyjną (art. 14 ustawy), lek mający udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego albo lek stosowany w ramach programu lekowego kwalifikuje się do kategorii odpłatności „bezpłatny”. (Ustawa refundacyjna 2011).

W związku z powyższym, kabozantynib kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).

3.2.3 Rekomendacje refundacyjne

3.2.3.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Kabozantynib (Cabometyx®) stosowany w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u dorosłych pacjentów, po niepowodzeniu uprzednio zastosowanej terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) nie był do tej pory przedmiotem oceny AOTMiT. Na stronie internetowej AOTMiT odnaleziono jedynie rekomendację dotyczącą innego produktu leczniczego – Cometriq®, zawierającego w swoim składzie substancję czynną kabozantynib. Powyższa rekomendacja dotyczyła zastosowania kabozantynibu w populacji pacjentów z rakiem rdzeniastym tarczycy. Cabometriq® uzyskał negatywną rekomendację Prezesa Agencji – patrz Tab. 17 (Cometriq AOTMiT).

Tab. 17. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące kabozantynibu.

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 88/2015 z dnia 08.06.2015 r. Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 51/2015 z dnia 08.06.2015 r.	Stanowisko: RP uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Cometriq (kabozantynib) w ramach programu lekowego „Leczenie raka rdzeniastego tarczycy kabozantynibem (ICD-10: C73)”. Uzasadnienie stanowiska: brak przekonujących dowodów na efektywność kliniczną leku oraz istotne przekroczenie przez lek Cometriq ustawowego progu efektywności kosztowej.	Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Cometriq (kabozantynib) w ramach programu lekowego „Leczenie raka rdzeniastego tarczycy kabozantynibem (ICD-10 C73)”. Uzasadnienie rekomendacji: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska RP uważa, że dostępne dowody naukowe w niewystarczającym stopniu dowodzą skuteczności klinicznej, aby objąć finansowaniem ze środków publicznych wnioskowaną technologię.

3.2.3.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla kabozantynibu. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (data ostatniego przeszukiwania: 02.01.2017):

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>, <http://gmmmg.nhs.uk/>, <https://www.york.ac.uk/crd/> oraz <http://www.hsric.nih.ac.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>

- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au/> oraz <http://www.pbs.gov.au/>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>
- Kanada – <https://www.cadth.ca/>

Na wymienionych powyżej stronach agencji nie odnaleziono żadnych rekomendacji odnoszących się do kabozantynibu (Cabometyx®) stosowanego w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowo-komórkowym (wynika to najprawdopodobniej z faktu, że kabozantynib stosunkowo niedawno uzyskał europejską rejestrację we wnioskowanym wskazaniu – lipiec 2016). Na stronie brytyjskiej agencji NICE (NICE 2017), szkockiej agencji SMC (SMC 2017), niemieckiej agencji G-BA (G-BA 2017) oraz IQWiG (IQWiG 2017) zamieszczono informację o przygotowywanej ocenie kabozantynibu stosowanego w populacji pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym – przewidywana data publikacji: czerwiec 2017 roku (NICE 2017) oraz połowa kwietnia 2017 roku (G-BA 2017).

3.2.4 Refundowane technologie medyczne w Polsce

Aktualnie w Polsce, pacjenci z zaawansowanym rakiem nerki leczeni są w ramach programu lekowego: B.10. Leczenie raka nerki (ICD-10 C64) (B.10. program lekowy). W ramach powyższego programu:

- w I linii leczenia stosowany jest:
 - sunitynib;
 - pazopanib;
 - temsyrolimus;
- w II linii leczenia:
 - po niepowodzeniu terapii cytokinami:
 - sorafenib;
 - pazopanib;
 - aksytynib;
 - **po niepowodzeniu terapii lekami ukierunkowanymi molekularnie przeciwko VEGF:**
 - ewerolimus (po niepowodzeniu leczenia sunitynibem, sorafenibem lub pazopanibem);
 - aksytynib (po niepowodzeniu leczenia sunitynibem lub pazopanibem).

Na podstawie informacji zawartych w obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywienio-

wego oraz wyrobów medycznych (Obwieszczenie MZ), opracowano wykaz produktów leczniczych refundowanych we wnioskowanym wskazaniu, tj. w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, po niepowodzeniu uprzednio zastosowanej terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF).

Ewerolimus i aksytynib refundowane są w ramach następujących grup limitowych: 1086.0 (Ewerolimus) i 1122.0 (Aksytynib). Obie substancje czynne dostępne są w katalogu B: *Leki dostępne w ramach programu lekowego* (Tab. 18).

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 18. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ PLN	CHB PLN	WLF PLN	PO	WDŚ PLN
Ewerolimus							
Afinitor, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909990711567	12088,44	12692,86	12692,86	bezpłatny	0
Afinitor, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909990711598	16159,18	16967,14	16967,14	bezpłatny	0
Aksytynib							
Inlyta, tabl. powł., 1 mg	56 tabl.	5909991004439	3448,44	3620,86	3620,86	bezpłatny	0
Inlyta, tabl. powł., 5 mg	56 tabl.	5909991004460	17236,8	18098,64	18098,64	bezpłatny	0

UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.

3.3 Technologie opcjonalne

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia, porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną, a w przypadku braku technologii opcjonalnej – z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu (Rozporządzenie MZ).

Zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2009): *Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.*

Aktualne wytyczne zalecają w drugiej linii leczenia (po niepowodzeniu wcześniejszej terapii lekami ukierunkowanymi molekularnie przeciwko VEGF) stosowanie następujących schematów leczenia, mogących stanowić technologie opcjonalne dla kabozantynibu:

- ewerolimus
- aksytynib;

- niwolumab (zalecany w najnowszych wytycznych EAU 2016, ESMO 2016, NCCN 2016 oraz NICE 2016).

Wszystkie wymienione powyżej substancje czynne są zarejestrowane w Europie we wnioskowanym wskazaniu:

- ewerolimus – jest wskazany w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których postęp choroby nastąpił w trakcie lub po przebytej terapii anty-VEGF (ChPL Afinitor), data rejestracji: 29.05.2009;
- aksytynib – jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia sunitynibem lub cytokiną (ChPL Inlyta), data rejestracji: 24.05.2012;
- niwolumab – w monoterapii jest wskazany do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych (ChPL Opdivo), data rejestracji: 04.04.2016.

Ewerolimus (Afinitor AOTMiT) i aksytynib (Inlyta AOTMiT) stanowiły przedmiot oceny AOTMiT. Obie substancje czynne uzyskały pozytywną rekomendację Prezesa Agencji i jak wspomniano w rozdziale 3.2.4 są obecnie refundowane w Polsce w ramach programu lekowego: B.10. *Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)* (B.10. program lekowy). Zgodnie z informacjami przedstawionymi powyżej, zarówno ewerolimus, jak i aksytynib są aktualnie stosowane we wnioskowanym wskazaniu, w związku z czym stanowią technologię opcjonalną dla kabozantynibu.

Obecnie niwolumab nie jest refundowany w Polsce. W chwili tworzenia raportu, był on oceniany przez AOTMiT w populacji pacjentów z zaawansowanym RCC, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia antyangiogenego (negatywna opinia Rady Przejrzystości i negatywna rekomendacja Prezesa AOTMiT) (AWA niwolumab). W warunkach polskich niwolumab jest refundowany w populacji pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych (B.59. program lekowy). Mimo negatywnej rekomendacji Prezesa AOTMiT, należy podkreślić, że proces refundacyjny nie jest w tej chwili zamknięty, a w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej w zaawansowanym RCC, niwolumab stanowiłby technologię opcjonalną dla kabozantynibu. Najnowsze wytyczne dotyczące leczenia raka nerki – europejskie wytyczne *European Association of Urology* (EAU 2016), *European Society For Medical Oncology* (ESMO 2016), wytyczne *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN 2016) oraz wytyczne *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE 2016) zalecają stosowanie niwolumabu w populacji pacjentów z jasnokomórkowym RNK, u których nastąpiła progresja po pierwszej lub drugiej linii leczenia lekami ukierunkowanymi molekularnie przeciwko VEGF. Niniejsze rekomendacje oparto na wynikach badania fazy III, w którym wykazano przewagę niwolumabu względem ewerolimusu w zakresie przeżycia całkowitego. Zgodnie z informacjami przedstawionymi powyżej, w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej, niwolumab stanowiłby technologię opcjonalną dla kabozantynibu, z tego względu został uwzględniony w ramach niniejszej analizy jako potencjalny komparator dla wnioskowanej technologii.

Zestawienie wybranych technologii opcjonalnych wraz z uzasadnieniem przedstawiono w Tab. 19.

Tab. 19. Zestawienie wybranych technologii opcjonalnych.

Technologie opcjonalne	Uzasadnienie wnioskodawcy
Ewerolimus	<ul style="list-style-type: none"> • obie substancje czynne są zarejestrowane w Europie we wnioskowanym wskazaniu; • zarówno ewerolimus, jak i aksytynib, był przedmiotem oceny AOTMiT oraz uzyskał pozytywną rekomendację Prezesa Agencji; oba leki są obecnie refundowane w Polsce w ramach programu lekowego: B.10. Leczenie raka nerki.
Aksytynib	
Niwolumab	<ul style="list-style-type: none"> • niwolumab jest zarejestrowany w Europie we wnioskowanym wskazaniu; • jest zalecany przez najnowsze wytyczne EAU 20106, ESMO 2016 NCCN 2016 oraz NICE 2016 w populacji pacjentów z jasnokomórkowym RNK, u których nastąpiła progresja po pierwszej lub drugiej linii leczenia lekami ukierunkowanymi molekularnie przeciwko VEGF; • obecnie niwolumab nie jest refundowany w Polsce we wnioskowanym wskazaniu (w chwili tworzenia raportu, był on oceniany przez AOTMiT w populacji pacjentów z zaawansowanym RCC, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia antyangiogennego (negatywna opinia Rady Przejrzystości i negatywna rekomendacja Prezesa AOTMiT) (AWA niwolumab). W warunkach polskich niwolumab jest refundowany w populacji pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych (B.59. program lekowy). Mimo negatywnej rekomendacji Prezesa AOTMiT, należy podkreślić, że proces refundacyjny nie jest w tej chwili zamknięty, a w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej w zaawansowanym RCC, niwolumab stanowiłby technologię opcjonalną dla kabozantynibu. Z tego względu, a także z ze względu na fakt, że wytyczne kliniczne pozycjonują niwolumab na równi z kabozantynibem, niwolumab został uwzględniony w ramach niniejszej analizy jak potencjalny komparator dla wnioskowanej technologii.

3.3.1 Charakterystyka wybranych technologii opcjonalnych

3.3.1.1 Aksytynib

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące aksytynibu.

Tab. 20. Aksytynib – charakterystyka.

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa	Axitinib (Axitinibum)
Kod ATC	ATC L01XE17
Preparaty zarejestrowane w Polsce (BIL)	patrz tabela poniżej
Preparaty refundowane w Polsce (Obwieszczenie MZ)	patrz tabela poniżej (pogrubiona czcionka)

W tabeli poniżej wymieniono podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii opcjonalnych zarejestrowanych w Polsce.

Tab. 21. Preparaty aksytynibu zarejestrowane/refundowane w Polsce.

Nazwa handlowa	Podmiot odpowiedzialny/importer równoległy
Inlyta	Pfizer Limited, Wielka Brytania

Najważniejsze informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego

Informacje przedstawione poniżej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego preparatu Inlyta® (ChPL Inlyta).

Wskazania do stosowania

- Produkt Inlyta® jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC, ang. *Renal Cell Carcinoma*), po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia sunitynibem lub cytokiną.

Dawkowanie i sposób podawania

Zalecana dawka aksytynibu wynosi 5 mg dwa razy na dobę. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo jest obserwowana korzyść kliniczna lub do wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności, których nie można opanować jednocześnie podawanymi produktami leczniczymi lub poprzez dostosowanie dawki. Szczegółowe informacje w kwestii dostosowywania dawki przedstawiono w ChPL (ChPL Inlyta).

Mechanizm działania

Aksytynib jest silnym i selektywnym inhibitorem kinazy tyrozynowej receptorów czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (VEGFR)-1, VEGFR-2 i VEGFR-3. Uważa się, że receptory te biorą udział w procesie patologicznej angiogenezy, wzrostu guza i powstawania przerzutów. Wykazano, że aksytynib silnie hamuje proliferację i przeżycie komórek śródbłonna, zależne od VEGF. W naczyniach krwionośnych obcogatunkowo przeszczepionego guza aksytynib hamuje fosforylację VEGFR-2, który ulega ekspresji w miejscu docelowym *in vivo*, oraz powoduje opóźnienie wzrostu guza, regresję i hamowanie przerzutów w wielu eksperymentalnych modelach guzów nowotworowych.

3.3.1.2 Niwolumab

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące niwolumabu.

Tab. 22. Niwolumab – charakterystyka.

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa	Nivolumab (Nivolumabum)
Kod ATC	Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne (L01XC17)
Preparaty zarejestrowane w Polsce (BIL)	patrz tabela poniżej
Preparaty refundowane w Polsce (Obwieszczenie MZ)	patrz tabela poniżej (pogrubiona czcionka)

W tabeli poniżej wymieniono podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii opcjonalnych zarejestrowanych w Polsce.

Tab. 23. Preparaty niwolumabu zarejestrowane/refundowane w Polsce.

Nazwa handlowa	Podmiot odpowiedzialny/importer równoległy
Nivolumab BMS	Bristol Myers Squibb Pharma Eeig, Wielka Brytania
Opdivo	Bristol Myers Squibb Pharma Eeig, Wielka Brytania

Najważniejsze informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego

Informacje przedstawione poniżej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego preparatu Opdivo® (ChPL Opdivo).

Wskazania do stosowania

- Rak nerkowokomórkowy (RCC) – Opdivo® w monoterapii jest wskazany do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych.
- Czerniak.
- Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP).

Dawkowanie i sposób podawania

Zalecana dawka produktu leczniczego Opdivo® wynosi 3 mg/kg mc. niwolumabu podawane dożylnie w ciągu 60 minut co 2 tygodnie. Leczenie Opdivo® należy kontynuować tak długo, dopóki obserwuje się korzyści kliniczne lub dopóki leczenie jest tolerowane przez pacjenta. Szczegółowe informacje dotyczące dostosowywania dawki przedstawiono w ChPL (ChPL Opdivo).

Mechanizm działania

Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (HuMAb), z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), które wiąże się z receptorem zaprogramowanej śmierci-1 (PD-1) i blokuje jego oddziaływanie z PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest ujemnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że uczestniczy w kontroli odpowiedzi immunologicznej ze strony limfocytów T. Przyłączenie się do receptora PD-1 ligandów PD-L1 i PD-L2, które są obecne na komórkach prezentujących przeciwciała i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworów lub w innych komórkach występujących w mikrośrodowisku guza, powoduje zahamowanie proliferacji limfocytów T oraz wydzielania cytokin. Niwolumab nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie przyłączenia się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1. W modelach myszy syngenicznych zablokowanie aktywności receptora PD-1 powodowało zmniejszenie wzrostu guza.

3.3.1.3 Ewerolimus

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące ewerolimusu.

Tab. 24. Ewerolimus – charakterystyka.

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa	Everolimus (Everolimusum)
Kod ATC	ATC L01XE10

Preparaty zarejestrowane w Polsce (BIL)	patrz tabela poniżej
Preparaty refundowane w Polsce (Obwieszczenie MZ)	patrz tabela poniżej (pogrubiona czcionka)

W tabeli poniżej wymieniono podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii opcjonalnych zarejestrowanych w Polsce.

Tab. 25. Preparaty ewerolimusu zarejestrowane/refundowane w Polsce.

Nazwa handlowa	Podmiot odpowiedzialny/importer równoległy
Afinitor	Novartis Europharm Limited, Wielka Brytania
Certican	Novartis Poland Sp. Z O.O., Polska
Votubia	Novartis Europharm Limited, Wielka Brytania

Najważniejsze informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego

Informacje przedstawione poniżej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego preparatu Afinitor® (ChPL Afinitor).

Wskazania do stosowania

- Rak nerkowokomórkowy – Afinitor® jest wskazany w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których postęp choroby nastąpił w trakcie lub po przebytej terapii anti-VEGF (czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego).
- Zaawansowany rak piersi z ekspresją receptorów hormonalnych.
- Nowotwory neuroendokrynne trzustki.
- Nowotwory neuroendokrynne układu pokarmowego lub płuc.

Dawkowanie i sposób podawania

Zalecana dawka ewerolimusu wynosi 10 mg raz na dobę. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo obserwuje się korzyści kliniczne lub do wystąpienia objawów niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.

Dostosowanie dawkowania ze względu na działania niepożądane

W przypadku wystąpienia poważnych i (lub) niemożliwych do zaakceptowania działań niepożądanych, może zajść konieczność zmniejszenia dawkowania i (lub) tymczasowego przerwania leczenia produktem leczniczym Afinitor®. Dostosowanie dawki zazwyczaj nie jest wymagane w przypadku działań niepożądanych 1. stopnia. Jeżeli konieczne jest zmniejszenie dawki, zalecana dawka to 5 mg na dobę i nie może być mniejsza niż 5 mg na dobę. Szczegółowe informacje na temat dostosowywania dawki przedstawiono w ChPL (ChPL Afinitor).

Mechanizm działania

Ewerolimus jest selektywnym inhibitorem mTOR (*mammalian target of rapamycin*). mTOR jest kluczową kinazą serynowo-treoninową, której aktywność jest nasiloną w wielu ludzkich nowotworach złośliwych. Ewerolimus wiąże się z międzykomórkowym białkiem FKBP-12, tworząc kompleks, który hamuje działanie kompleksu 1 kinazy mTOR (mTORC1). Zahamowanie szlaku przekazywania sygnałów mTORC1 zaburza translację i syntezę białek, hamując działanie rybosomalnej kinazy S6 (S6K1) oraz 4EBP1 (białka wiążącego eukariotyczny czynnik elongacyjny 4E), które regulują aktywność białek uczestniczących w cyklu komórkowym, angiogenezie i glikolizie. Uważa się, że substrat S6K1 fosforyluje domenę aktywacyjną 1 receptora estrogenowego, odpowiedzialną za aktywację receptora niezależną od ligandu. Ewerolimus zmniejsza stężenie czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF), nasilającego procesy angiogenezy guza. Ewerolimus jest silnym inhibitorem wzrostu i namnażania komórek guza, komórek śródbłonna, fibroblastów i komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Wykazano również, że ewerolimus hamuje glikolizę guzów litych *in vitro* i *in vivo*.

3.4 Efekty zdrowotne

Zgodnie z wytycznymi EMA (EMA 2012) dotyczącymi oceny przeciwnowotworowych produktów leczniczych, do akceptowalnych pierwszorzędowych punktów końcowych zaliczane są: odsetek wyleczeń, przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby/przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS).

W wyjątkowych przypadkach pierwszorzędowymi punktami końcowymi mogą być: czas do progresji choroby (ang. *time to progression*, TTP) lub czas do niepowodzenia leczenia (ang. *time to treatment failure*, TTF), kontrola objawów, czas do progresji objawowej (ang. *time to symptomatic tumour progression*, TTSP). Niezależnie od wyboru pierwszorzędowego punktu końcowego (OS lub PFS), powinny być raportowane: odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. *objective response rate*, ORR; tj. odsetek chorych, u których obserwowano całkowitą lub częściową odpowiedź) i odsetek stabilizacji nowotworu (np. w 3 i 6 m-cu). Jako dodatkowe punkty końcowe w przypadku paliatywnego leczenia, przydatna jest ocena jakości życia zależnej od zdrowia lub samooceny wyników leczenia przez pacjenta.

Zgodnie z załącznikiem do wspomnianych wytycznych EMA, dotyczących konkretnych nowotworów, w badaniach wstępnych obiektywna odpowiedź na leczenie może być akceptowalnym punktem końcowym we wczesnej ocenie leku, pomimo że mała częstość odpowiedzi na leczenie może powodować niedoszacowanie rzeczywistych korzyści klinicznych wynikających ze stosowania danego leku. W związku z tym, inne punkty końcowe pokazujące korzyści kliniczne oraz kontrolę paliatywną (kontrola bólu, utrata masy ciała, stan sprawności) powinny zostać uwzględnione w badaniu. Prognostyczne i predykcyjne markery molekularne i mechanizmy oporności powinny być aktywnie badane. W przypadku badań podtrzymujących w porównaniu do placebo/BSC, rekomendowanym punktem końcowym jest OS.

Zgodnie z wytycznymi FDA z 2007 r., dotyczącymi wyników końcowych w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w nowotworach i terapiach biologicznych, do ważnych punktów końcowych należą (FDA 2007):

- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS; konieczna randomizacja, niekonieczne zaślepienia badania);

- wyniki końcowe dotyczące objawów (samoocena wyników leczenia przez pacjenta, ang. *patient-reported outcomes*, PROs; badania randomizowane zaślepienie),
- przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS; surogat, konieczna randomizacja, preferowane zaślepienie);
- odsetek odpowiedzi obiektywnych (surogat, badania z jednym analizowanym ramieniem lub randomizowane badania, preferowane zaślepienie w badaniach porównujących różne terapie);
- odpowiedź całkowita (surogat, badania z jednym analizowanym ramieniem lub randomizowane badania, preferowane zaślepienie w badaniach porównujących różne terapie);
- przeżycie wolne od progresji choroby (w tym od zgonu, ang. *progression-free survival*, PFS) lub czas do progresji (ang. *time to progression*, TTP; surogat, konieczna randomizacja, preferowane zaślepienie).

Mając na uwadze powyższe wytyczne oraz dostępność danych klinicznych, ocenę skuteczności przeprowadzono w oparciu o następujące punkty końcowe:

- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*);
- przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*);
- odpowiedź na leczenie (ang. *objective response rate*);
- jakość życia.

W zakresie bezpieczeństwa i tolerancji oceniano częstość występowania zdarzeń niepożądanych 1.–4. stopnia nasilenia.

3.5 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączano poprawnie zaprojektowane, randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną (badania RCT, ang. *randomized controlled trial*) oraz opracowania wtórne, spełniające kryteria przeglądów systematycznych.

4 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania kabozantynibu (Cabometyx®) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, po niepowodzeniu uprzednio zastosowanej terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF) w porównaniu do ewerolimusu, aksytynibu i niwolumabu.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 26. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, po niepowodzeniu uprzednio zastosowanej terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF).
Interwencja (I)	Kabozantynib (Cabometyx®).
Komparatory (C)	<ul style="list-style-type: none">• Ewerolimus;• Aksytynib;• Niwolumab.
Efekty zdrowotne (O)	Skuteczność leczenia: <ul style="list-style-type: none">• przeżycie całkowite;• przeżycie bez progresji choroby;• odpowiedź na leczenie;• jakość życia. Bezpieczeństwo leczenia: <ul style="list-style-type: none">• zdarzenia niepożądane.
Typ badań (S)	Badania RCT.

Spis rysunków

Rys. 1. Standaryzowany współczynnik zachorowalności (wg wieku) w krajach europejskich.....	16
Rys. 2. Liczba zachorowań i zgonów na raka nerki wg danych KRN w latach 1999–2013.	17
Rys. 3. Schemat leczenia zaawansowanego jasnokomórkowego raka nerki.....	21

Spis tabel

Tab. 1. Charakterystyka typów histologicznych raka nerkowokomórkowego.	8
Tab. 2. Skala Fuhrmana.....	11
Tab. 3. Klasyfikacja TNM w raku nerki.	11
Tab. 4. Stopnie zaawansowania klinicznego TNM w raku nerki.	12
Tab. 5. Objawy raka nerki.	13
Tab. 6. Kategorie rokownicze według MSKCC.....	14
Tab. 7. Zapadalność na nowotwory złośliwe nerki w Polsce.	17
Tab. 8. Chorobowość nowotworów złośliwych nerki w Polsce.	18
Tab. 9. Wartość wskaźnika DALY dla raka nerki.	18
Tab. 10. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej – leczenie zaawansowanego raka nerkowokomórkowego.	23
Tab. 11. Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.	30
Tab. 12. Liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku.....	31
Tab. 13. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.....	32
Tab. 14. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.....	33
Tab. 15. Działania niepożądane zgłaszane w związku z kabozantynibem.....	35
Tab. 16. Wnioskowany sposób finansowania.	37
Tab. 17. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące kabozantynibu.	38
Tab. 18. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu.....	40
Tab. 19. Zestawienie wybranych technologii opcjonalnych.....	42
Tab. 20. Aksytynib – charakterystyka.	42
Tab. 21. Preparaty aksytynibu zarejestrowane/refundowane w Polsce.....	43
Tab. 22. Niwolumab – charakterystyka.....	43
Tab. 23. Preparaty niwolumabu zarejestrowane/refundowane w Polsce.....	44
Tab. 24. Ewerolimus – charakterystyka.	44
Tab. 25. Preparaty ewerolimusu zarejestrowane/refundowane w Polsce.....	45
Tab. 26. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	48

Bibliografia

- AEK Cabometyx** Cabometyx® (kabozantynib) w leczeniu zaawansowanego raka nerki. Analiza efektywności klinicznej. Warszawa 2016.
- Afinitor
AOTMiT** Rekomendacja Prezesa w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „leczenie raka nerki przy wykorzystaniu produktu leczniczego Afinitor (ewerolimus)” (rozumianego jako wchodzącego w skład programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej). Dostęp online: <http://wwwold.aotm.gov.pl/index.php?id=44>, dostęp: 2016.09.01.
- AHS 2013** Alberta Health Service. Renal Cell Carcinoma. Clinical Practice Guideline Gu-003 version 6. Effective Date: June 2013. Dostęp online: <http://www.albertahealthservices.ca/info/cancerguidelines.aspx>, dostęp: 2016.08.26.
- Angelis 2013** De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, Trama A, Visser O, Brenner H, Ardanaz E, Bielska-Lasota M, Engholm G, Nennecke A, Siesling S, Berrino F, Capocaccia R; EUROCARE-5 Working Group. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EUROCARE--5-a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014 Jan;15(1):23-34.
- AOTMiT 2009** Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2.1, 2009.
- AWA aksytynib** Agencja Oceny Technologii Medycznych – Analiza Weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Intyla (aksytynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka nerki aksytynibem (ICD-10 C64)”. 29.05.2013. Dostęp online: <http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-2013/196-zlc-041-2013>, dostęp: 2016.08.29.
- AWA Opdivo** Agencja Oceny Technologii Medycznych – Analiza Weryfikacyjna. Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka nerki z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 64)”. Dostęp online: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4740-186-2016-zlc>
- B.10. program lekowy** Program lekowy. Leczenie raka nerki (ICD-10 C64). Dostęp online: <http://www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2014/11/B.10.-nowy-od-01.2016.docx>, dostęp: 2016.08.26.
- B.59. program lekowy** Program lekowy. Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych. Dostęp online: <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/>, dostęp: 2016.11.18.
- Banumathy 2010** Banumathy G, Cairns P. Signaling pathways in renal cell carcinoma. *Cancer Biol Ther.* 2010 Oct 1;10(7):658-64.
- BIL** Dostęp online: www.bil.aptek.pl, dostęp: 2016.09.01.
- ChPL Afinitor** Charakterystyka Produktu Leczniczego Afinitor®, dostęp online: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001038/human_med_000633.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, dostęp: 2016.09.01.
- ChPL Cabometyx** Charakterystyka Produktu Leczniczego Cabometyx®, dostęp online: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004163/human_med_002018.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, dostęp online: 2016.10.26.
- ChPL Inlyta** Charakterystyka Produktu Leczniczego Inlyta®, dostęp online: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002406/human_med_001573.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, dostęp: 2016.09.01.

ChPL Opdivo	Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo [®] , dostęp online: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003985/human_med_001876.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 , dostęp: 2016.09.01.
Ciamporcero 2015	Ciamporcero E, Miles KM, Adelaiye R, Ramakrishnan S, Shen L, Ku S, Pizzimenti S, Sennino B, Barrera G, Pili R. Combination strategy targeting VEGF and HGF/c-met in human renal cell carcinoma models. <i>Mol Cancer Ther.</i> 2015 Jan;14(1):101-10.
Clague 2009	Clague J, Lin J, Cassidy A, Matin S, Tannir NM, Tamboli P, Wood CG, Wu X. Family history and risk of renal cell carcinoma: results from a case-control study and systematic meta-analysis. <i>Cancer Epidemiol Biomarkers Prev</i> 2009 Mar;18(3):801-7.
Cohen 2005	Cohen HT, McGovern F. Renal-cell carcinoma. <i>N Engl J Med.</i> 2005 Dec 8;353(23):2477-90.
Cometriq AOTMIT	Cometriq, kabozantynib, kapsułki twarde, 20 mg 80 mg, 112 kapsulek (140 mg/dobę), EAN 5909991185732 w ramach programu lekowego "Leczenie raka rdzeniastego tarczycy kabozantynibem (ICD-10 C73). Dostęp online: http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlece-nia-mz-2015/829-materialy-2015/4010-053-2015-zlc , dostęp: 2016.08.30.
Cyran-Chlebicka 2013	Cyran-Chlebicka A. Rak nerkowokomórkowy - epidemiologia, etiologia, patogenez. <i>Prze-gład urologiczny</i> 2013/3 (79).
dane KRN	Dostęp online: http://onkologia.org.pl/raporty/ , dostęp online: 2016.08.29.
DiBiase 1997	DiBiase SJ, Valicenti RK, Schultz D, et al. Palliative irradiation for focally symptomatic metastatic renal cell carcinoma: support for dose escalation based on a biological model. <i>J Urol</i> 1997; 158 (3Pt 1): 746-9.
EAU 2016	Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, Canfield S, Giles RH, Hora M, Kuczyk MA, Lam T, Merse-burger AS, Powles T, Staehler M, Volpe A, Guidelines Associates: Dabestani S, Fernández-Pello Montes S, Hofmann F, Marconi L, Tahbaz R. EAU Guidelines on Renal Cell Carci-noma. European Association of Urology 2016.
EMA 2012	European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal prod-ucts in man. 13 December 2012.
EMA kabozantynib	Dostęp online: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Sum-mary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/004163/WC500210866.pdf , dostęp: 2016.08.26.
EMA len-watynib	Dostęp online: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pa-ges/news_and_events/news/2016/07/news_de-tail_002577.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1 , dostęp: 2016.08.26.
EMA niwolumab	Dostęp online: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Sum-mary_of_opinion/human/003985/WC500202375.pdf , dostęp: 2016.08.26.
ESMO 2016	Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, Gruenvald8 V, Hor-wich A; Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol.</i> 2016. Dostęp online: http://www.esmo.org/Guidelines/Genitourinary-Cancers/Renal-Cell-Carcinoma : 2016.11.06.
EUROCARE-5	Dostęp online: https://w3.iss.it/site/EU5Results/forms/SA0007.aspx , dostęp: 2016.08.25.
FDA 2007	Food and Drug Administration. Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Ap-proval of Cancer Drugs and Biologics. May 2007.
FDA kabozanty-nib	Dostęp online: http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/Approved-Drugs/ucm497483.htm , dostęp: 2016.08.26.
Ferlay 2012	Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. <i>Int J Cancer.</i> 2015 Mar 1;136(5):E359-86.

- G-BA 2017** Rekomendacja G-BA, Dostęp online: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/267/>, dostęp: 2017.01.02.
- GBD Poland** Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2010. Dostęp online: http://www.healthdata.org/sites/default/files/files/country_profiles/GBD/ihme_gbd_country_report_poland.pdf, dostęp: 2016.08.30.
- Globocan 2012** Dostęp online: <http://Globocan.iarc.fr/Default.aspx>, dostęp: 2016.08.29.
- Hrab 2011** Hrab M. Ocena przydatności monitorowania IL-6 i CRP jako wskaźników prognostycznych u chorych poddanych nefrektomii z powodu raka nerki. Praca doktorska. Katedra i Klinika Urologii i Onkologii Urologicznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Poznań 2011.
- Inlyta AOTMiT** Wniosek o objęcie refundacją leku Inlyta (aksytynib), tabl. powł. 1 mg, 56 szt., EAN 5909991004439, Inlyta (aksytynib), tabl. powł. 5 mg, 56 szt., EAN 5909991004460 w ramach programu lekowego: „Leczenie raka nerki aksytynibem (ICD-10 C64). Dostęp online: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2013/zlc-041-2013>, dostęp: 2016.09.01
- IQWiG 2017** Rekomendacja IQWiG, Dostęp online: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/anzugbewertung/a16-69-cabozantinib-nierenzellkarzinom-nutzenbewertung-gemass-35a-sgb-v.7687.html>, dostęp: 2017.01.02.
- Kata 1997** Kata G, Koziarski M, Dzik T, Borówka A, Schier J. Rak nerki – stan obecny. *Urologia polska* 1997/50/2.
- KCA 2010** Kidney Cancer Association (Stowarzyszenie Chorych na Raka Nerki) – poradnik, wersja polska. Mamy raka nerki. Praktyczny przewodnik dla pacjentów i ich rodzin. Wydane 2010.
- KCC 2015** North SA, Basappa N, Basiuk J, Bjarnason G, Breau R, Canil C, Heng D, Jewett MAS, Kapoor A, Kollmannsberger C, Potvin K, Reaume MN, Ruether JD, Venner P, Wood L. Management of advanced kidney cancer: Canadian Kidney Cancer Forum consensus update. *Can Urol Assoc J* 2015;9(5-6):164-70. Dostęp online: <http://www.kidneycancer-canada.ca/for-patients-and-caregivers/kidney-cancer-treatment-guidelines/>, dostęp: 2016.08.26.
- Ljungberg 2003** Ljungberg B, Landberg G, Alamdari FI. Factors of importance for prediction of survival in patients with metastatic renal cell carcinoma, treated with or without nephrectomy. *Scand J Urol Nephrol* 2000; 34(4): 246-51.
- Ljungberg 2011** Ljungberg B, Campbell SC, Choi HY, Jacqmin D, Lee JE, Weikert S, Kiemenev LA. The epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2011 Oct;60(4):615-21.
- Luca 2008** Luca A, Carotenuto P, D'Alessio A, Normanno N. Molecular biology of renal-cell carcinoma. *European Journal of Cancer, Supplement* 6 (2008) 30–34.
- Makota 2010** Makota D. Rak nerki. Miesięcznik Wojewódzkiego Centrum Medycznego w opolu. 2010.
- NCCN 2016** NCCN Clinical practice Guidelines in Oncology. Kidney Cancer. Version 2.2016.
- NCI 2014** National Cancer Institute of United States, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Fundacja Tam i z Powrotem. Co warto wiedzieć. Rak nerki. PRIMOPRO. Warszawa 2014.
- NICE 2009a** NICE technology appraisal guidance. Sunitinib for the first-line treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma. Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta169>, dostęp: 2016.08.25.
- NICE 2009b** NICE technology appraisal guidance. Bevacizumab (first-line), sorafenib (first- and second-line), sunitinib (second-line) and temsirolimus (first-line) for the treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma. Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta178>, dostęp: 2016.08.25.
- NICE 2011a** NICE technology appraisal guidance. Pazopanib for the first-line treatment of advanced renal cell carcinoma. Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta215>, dostęp: 2016.08.25.

- NICE 2011b** NICE technology appraisal guidance. Everolimus for the second-line treatment of advanced renal cell carcinoma. Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta219>, dostęp: 2016.08.25.
- NICE 2015** NICE technology appraisal guidance. Axitinib for treating advanced renal cell carcinoma after failure of prior systemic treatment. Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta333/chapter/1-Guidance>, dostęp online: 2016.08.25.
- NICE 2016** NICE technology appraisal guidance. Nivolumab for previously treated advanced renal cell carcinoma Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta417>, dostęp online: 2017.01.02.
- NICE 2017** Cabozantinib for treating renal cell carcinoma [ID931], dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10075>, dostęp: 2016.08.30.
- Obuszko 2013** Obuszko Z, Łoś A, Rząca M, Czarnecki R, Witkiewicz W. Rak nerki – interesująca regresja zmian metastatycznych po embolizacji, nefrektomii i radioterapii. *Przypadki Medyczne*.pl 2013 nr 4; s.165-167 (art. nr 39).
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 28 grudnia 2016 r, dostęp online: <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/>, dostęp: 2017.01.02.
- Pęczkowski 2007** Pęczkowski P. Rola radioterapii w leczeniu raka nerki. *Współczesna Onkologia* (2007) vol. 11; 3 (149–152).
- PTOK 2013** Stelmach A, Potemski P, Borówka A, Chłosta, PL, Demkow T, Fijuth J, Jaszczyński J, Wysocki PJ. Nowotwory układu moczowo-płciowego. *Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r.*
- Rozporządzenie MZ** Rozporządzenie z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- SMC 2017** Rekomedacja SMC, Dostęp online: http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Forthcoming_Submissions/cabozantinib_Cabometyx, dostęp: 2017.01.02.
- Soerjomataram 2012** Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Parkin DM, Ferlay J, Mathers C, Forman D, Bray F. Global burden of cancer in 2008: a systematic analysis of disability-adjusted life-years in 12 world regions. *Lancet*. 2012 Nov 24;380(9856):1840-50.
- Sosnowski 2014** Sosnowski R. Informacje dla pacjentów – Diagnostyka i klasyfikacja raka nerki. Dostęp online: <http://patients.uroweb.org>, dostęp: 2016.08.24.
- Szczeklik 2015** Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2015.
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696).
- Vision Group 2012** Vision Group. Innowacje w leczeniu raka nerki – ocena dostępności w Polsce. Raport medialny, seminarium edukacyjne WHC. Warszawa 2012.
- WHO DALY** Dostęp online: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/metrics_daly/en/, dostęp online: 2016.08.30.
- Wojciechowska 2014** Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2012 roku. Publikacja wydana w ramach zadania „Rejestracja Nowotworów Złośliwych” Narodowego Programu Zwalczenia Chorób Nowotworowych. Warszawa 2014.

- Wronski 1997** Wronski M, Maor MH, Davis BJ, et al. External radiation of brain metastases from renal carcinoma: a retrospective study of 119 patients from the M. D Anderson Cancer Center. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 753-9.
- Zhou 2013** Zhou M, He H. Pathology of Renal Cell Carcinoma. *Current Clinical Urology*. 2013.