



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Cabometyx (kabozantynib)
we wskazaniu
rak nerki w ramach III oraz III i kolejnej linii leczenia
(ICD-10 C64)

Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych

nr OT.422.89.2019, OT.422.97.2019

Data ukończenia: 6 listopada 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Ipsen Poland Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Ipsen Poland Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

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

Wykaz wybranych skrótów

AE	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AKS	aksytynib
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
APD	analiza problemu decyzyjnego
AR	analiza racjonalizacyjna
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
b.d.	brak danych
CAB	kabozantynib
ccRCC	jasnokomórkowy rak nerkowokomórkowy (ang. Clear Cell Renal Cell Carcinoma)
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CR	odpowiedź całkowita (ang. complete response)
CZN	cena zbytu netto
PD	progresja choroby (ang. Progression Disease)
EAN	europejski kod towarowy (ang. european article number)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
ESMO	ang. European Society for Medical Oncology
EWE	ewerolimus
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IFN-α	interferon alfa
IL-2	interleukina 2
IS	wynik istotny statystycznie (ang. Statistically Significant)
ITT	typ analizy zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat analysis)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. –Prawo farmaceutyczne (Dz. U. Z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
mITT	typ analizy przeprowadzonej w zmodyfikowanej populacji zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. modified intention-to-treat analysis)
mRCC	Przerzutowy nerkowokomórkowy rak nerki (ang. metastatic renal cell carcinoma)
MSKCC	ang. Memorial Sloan Kettering Cancer Center
mTOR	kinaza białkowa treoninowo-serynowa (ang. mammalian target of rapamycin)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy

N	liczebność grupy
NCCN	ang. National Comprehensive Cancer Network
NCI	ang. National Cancer Institute
nd	nie dotyczy
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. National Institute for Health and Care Excellence
NWB	niwolumab
OR	iloraz szans (ang. Odds Ratio)
ORR	obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ang. objective response rate)
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PAZ	pazopanib
PD	choroba postępująca (ang. progressive disease)
PD-L1/2	receptor programowanej śmierci 1/2 (ang. programmed death-ligand 1/2)
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression-free survival)
PICO	schemat: Populacja, Interwencja, Komparator, Efekty zdrowotne (ang. Population, Intervention, Comparator, Outcome)
PKB	produkt krajowy brutto
PR	odpowiedź częściowa (ang. partial response)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
pts	pacjenci (ang. patients)
PTU	Polskie Towarzystwo Urologiczne
RCC	rak nerkowokomórkowy (ang. renal cell carcinoma)
RCT	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją(ang. randomized controlled trial)
RD	bezwzględna różnica ryzyka (ang. Risk Difference)
RECIST	kryteria odpowiedzi na leczenie (ang. response evaluation criteriain solid tumors)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia 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 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RP/RK	Rada Przejrzystości/Rada Konsultacyjna
RR	ryzyko względne (ang. Relative Risk, Risk Ratio)
RSS	instrument podziału ryzyka (ang. risk schering scheme)
SD	choroba stabilna (ang. stable disease)
SD	stabilizacja choroby(ang. Stable Disease)
SOR	sorafenib
SUN	sunitynib
system TNM	klasyfikacja zaawansowania klinicznego nowotworów (ang. tumour, nodules, metastases)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art.2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TK / TKI	inhibitor kinazy tyrozynowej (ang. tyrosine-kinase inhibitor)

UCZ	urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510)
VEGF	czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. vascular endothelial growth factor)
WLF	wysokość limitu finansowania

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Podstawowe informacje o zleceniu	7
2. Podsumowanie	8
3. Przedmiot i historia zlecenia	11
4. Problem decyzyjny	13
4.1 Problem zdrowotny.....	13
4.2 Technologia wnioskowana	16
4.2.1 Charakterystyka wnioskowanej technologii	16
4.2.2 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	17
5. Istotność stanu klinicznego	18
6. Skuteczność kliniczna i praktyczna	20
6.1 Przegląd Agencji	20
6.1.1 Opis metodyki przeglądu	20
6.1.2 Opis badań włączonych do przeglądu	20
6.1.3 Ocena jakości.....	22
6.2 Wyniki badań włączonych do przeglądu	23
6.2.1 Analiza skuteczności	23
6.2.2 Bezpieczeństwo stosowania	28
6.2.3 Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	32
7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.....	33
8. Konkurencyjność cenowa	34
9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	35
10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania	36
11. Piśmiennictwo	41
12. Załączniki.....	42
13.1 Strategie wyszukiwania publikacji	42

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego:

16.10.2019 r., PLD.46434.5096.2019.3.AB

29.10.2019 r., PLD.46434.5871.2019.AK

29.10.2019 r., PLD.46434.5874.2019.AK

29.10.2019 r., PLD.46434.5369.2019.3.AK

Wnioskowana technologia:

Produkt leczniczy:

- Cabometyx (kabozantynib), tabletki, 60 mg
- Cabometyx (kabozantynib), tabletki, 40 mg
- Cabometyx (kabozantynib), tabletki, 20 mg

Wnioskowane wskazanie:

- Rak nerki (ICD-10: C64) w ramach III i kolejnych linii leczenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej
 - Rak nerki (ICD-10: C64) w ramach III linii leczenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej
-

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz.U. z 2000 r. nr 114 poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. nr 98 poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
 - art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu
-

Wartość netto wnioskowanej terapii:

- ██████████ zł netto (3 opakowania po 30 tab. 60 mg)
 - ██████████ zł netto (3 opakowania po 30 tab. 40 mg)
 - ██████████ zł netto (3 opakowania po 30 tab. 20 mg)
-

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych:

- Cabometyx (kabozantynib), tabletki powlekane, 60 mg,
- Cabometyx (kabozantynib), tabletki powlekane, 20 mg,
- Cabometyx (kabozantynib), tabletki powlekane, 40 mg,

we wskazaniu: jasnokomórkowy rak nerki (ICD-10 C64) w ramach III oraz III i kolejnych linii leczenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Zlecenie wystosowano w oparciu o art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach. Technologia lekowa, o której mowa powyżej, nie była dotychczas oceniana przez Agencję.

Problem zdrowotny

Rak nerkowokomórkowy (RCC, ang. *renal cell carcinoma*) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się w większości przypadków z nabłonka cewek krętych bliższych, a bardzo rzadko z innych struktur nerki. Jest trzecim pod względem zachorowalności nowotworem złośliwym układu narządów moczowo-płciowych i stanowi około 80–90% wszystkich guzów nerek. Rak nerkowokomórkowy jest najczęstszym typem łitego nowotworu (ok. 90% wszystkich nowotworów złośliwych nerki). Wśród chorych dominują mężczyźni, a szczyt zachorowań obserwuje się między 60 a 70 rokiem życia. Według Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2016 roku w Polsce odnotowano 5134 nowych zachorowań (3134 u mężczyzn i 2000 u kobiet) i 2637 zgonów (odpowiednio, 1682 i 955) spowodowanych RCC.

W badaniu EURO CARE-4 odsetek przeżyć 5-letnich wśród chorych na RCC rozpoznanego w latach 1995–1999 wyniósł w Polsce 53,8% (dane obejmowały tylko 6% zachorowań), a średnia w krajach europejskich miała wartość 58%.

Istotność stanu klinicznego

W opinii eksperta klinicznego, ankietowanego przez Agencję, skutki następstw choroby, której dotyczy zlecenie MZ obejmują: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekłą chorobę oraz obniżenie jakości życia. Szczegóły dotyczące wpływu na jakość życia pacjentów przedstawiono w rozdz. 5. niniejszego opracowania.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono jedno badanie RCT METEOR odnoszące się do zastosowania kabozantynibu i ewerolimusu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym jasnokomórkowym rakiem nerki, którzy byli wcześniej leczeni min. 1 terapią systemową VEGF. Jak również dwie publikacje Procopio 2018 i Bodnar 2019 opisujące retrospektywne badania opisujące wyniki uzyskane w praktyce klinicznej w ramach Managed Access Program (MAP) we Włoszech oraz w Polsce, w których leczono dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki, poddanych wcześniej terapii, co najmniej I linią.

METEOR

Wyniki przedstawiono dla populacji ogólnej oraz dla subpopulacji pacjentów leczonych uprzednio ≥ 2 linii TKI VEGF, którzy stanowili 29% pacjentów z grupy KAB i 30% z grupy EWE oraz w subpopulacji pacjentów leczonych uprzednio przeciwciałami monoklonalnymi anti-PD-1/PD-L1 (zgodnie z informacjami przekazanymi przez MZ wniosek dotyczy pacjenta leczonego niwolumabem w ramach II linii), którzy stanowili 5,4% pacjentów w ramieniu KAB (18 osób) i 4,3% (14 osób) pacjentów w ramieniu EWE.

Wyniki

W subpopulacji pacjentów leczonych uprzednio ≥ 2 liniami leczenia TKI VEGF nie wykazano IS różnicy w OS. Mediana OS w grupie KAB wyniosła 20,8 miesiąca, w grupie EWE 17,2 miesiąca.

W subpopulacji pacjentów leczonych uprzednio anti-PD-1/PD-L1 nie wykazano IS różnicy w długości OS. Mediana OS nie została osiągnięta w grupie KAB po anti-PD-1/PD-L1, natomiast w grupie EWE po anti-PD-1/PD-L1 wyniosła 16,3 miesiąca.

Mediana OS w populacji ogólnej wyniosła 21,4 miesiący w grupie otrzymującej KAB oraz 16,5 miesiący w grupie EWE (HR=0,66 (95% CI: 0,53- 0,83)).

W subpopulacji pacjentów leczonych uprzednio ≥ 2 liniami leczenia TKI VEGF mediana PFS w grupie KAB wyniosła 7,4 miesiąca, w grupie EWE 4,0 miesiąca. Mediana PFS po anty-PD-1/PD-L1 nie została osiągnięta w grupie KAB i wyniosła 4,1 miesiąca w grupie EWE. Mediana PFS w populacji ogólnej wyniosła 7,4 miesiąca w grupie otrzymującej KAB oraz 3,9 miesiąca w grupie EWE. Różnice we wszystkich 3 grupach były IS.

W populacji ogólnej odsetek pacjentów z ORR był IS wyższy w grupie pacjentów otrzymującej KAB w porównaniu do grupy przyjmującej EWE. Żaden z pacjentów z nie uzyskał natomiast CR. Odsetek pacjentów z PR był IS wyższy w grupie CAB niż w grupie EWE. W subpopulacji pacjentów leczonych uprzednio ≥ 2 liniami leczenia TKI VEGF uzyskano IS wyższy odsetek ORR w grupie KAB.

Procopido 2018

Do badania włączono 96 pacjentów. Kabozantynib był stosowany jako II linia leczenia u 28 osób (29%), jako III linia leczenia u 18 osób (19%), a jako kolejne linie leczenia u 50 osób (52%). Uzyskana w wyniku leczenia mediana PFS wyniosła 8 miesięcy (0,5 – 10,8), mediana dla OS nie została osiągnięta. Roczne OS zostało uzyskane przez 65% pacjentów. Odpowiedź na leczenie odnotowano u 35 osób (35%), w tym wszystkie były to częściowe odpowiedzi (PR). Stabilizacje choroby (SD) uzyskało 33 pacjentów (34%). Żadna z 96 osób nie osiągnęła całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR).

Bodnar 2019

Do badania włączono 115 pacjentów. Kabozantynib był stosowany jako II linia leczenia w 22% przypadków, jako III linia leczenia w 54% przypadków, a jako kolejna linia leczenia w 24% przypadków. 6-, 12-, 18 – miesięczne wskaźniki ogólnego przeżycia (OS) wynosiły odpowiednio: 85,6% (95% CI, 77,6-90,9%); 70,4% (95% CI, 60,2-78,5%) oraz 65,1% (95% CI, 53,8-74,3%). Mediana PFS wyniosła 12,5 miesiąca.

Częściową odpowiedź na leczenie (PR) zaobserwowano u 19% (22/115) pacjentów, natomiast stabilizacja choroby uzyskano u 56% (64/115) pacjentów. Żaden ze 115 pacjentów nie osiągnął całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR). U pozostałych 25% (29/115) pacjentów wystąpiła progresja choroby.

Bezpieczeństwo stosowania

METEOR

Do najczęściej raportowanych zdarzeń (wszystkie stopnie nasilenia) w badaniu METEOR w przypadku grupy pacjentów stosujących kabozantynib należały: biegunka (75%), zmęczenie (59%) oraz nudności (52%), natomiast w przypadku grupy pacjentów stosujących ewerolimus: zmęczenie (48%) oraz anemia (39%).

U 235 pacjentów (71%) w grupie CAB oraz u 193 pacjentów (60%) z grupy EWE odnotowano ZN 3. i 4. Stopnia nasilenia. Najczęściej występującymi takimi zdarzeniami były: nadciśnienie (15% w grupie CAB vs 4% w grupie EWE), biegunka (13% CAB vs 2% EWE), zmęczenie (11% CAB vs 7% EWE), erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (8% vs 1%), anemia (6% vs 17%), hiperglikemia (1% vs 5%) i hipomagnezemia (5% vs 0%).

Procopido 2018

Jakiegokolwiek AEs odnotowano u 94% osób, w tym u 36% w stopniu 3 lub 4. Wśród naczęstszych AEs w jakimkolwiek stopniu wystąpiły: astenia (42%), biegunka (38%), zespół ręka–stopa (30%), zapalenie błony śluzowej (26%), nudności (21%) i nadciśnienie (21%). W stopniu 3 lub 4 najczęściej występowały: biegunka (7%), astenia (7%) i nadciśnienie (5%). Zgon z jakiegokolwiek przyczyny wystąpił u 32 pacjentów (33%).

Bodnar 2019

Zdarzenia niepożądane 3 i 4 stopnia wystąpiły w 49% przypadków (56/115 pacjentów), wśród naczęstszych stwierdzono: zmęczenie (23%), erytrodyzestezję dłoniowo-podeszwową (12%), biegunkę (10%), nadciśnienie (5%) oraz toksyczne uszkodzenie wątroby (5%). Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi dowolnego stopnia były: zmęczenie (74%), niedoczynność tarczycy (67%), biegunka (61%), zmniejszenie apetytu (58%), toksyczne uszkodzenie wątroby (59%), utarta wagi (43%), erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (45%), nadciśnienie (44%), zapalenie jamy ustnej (42%), anemia (33%), wysypka (29%) oraz nudności (22%).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Zgodnie z informacją przedstawioną przez EMA, w zaawansowanym raku nerki Cabometyx wydłuża czas przeżycia wcześniej leczonych pacjentów bez nasilenia się choroby. Skutki uboczne stosowania leku Cabometyx są podobne do innych inhibitorów kinazy tyrozynowej i uważa się je za możliwe do opanowania. Europejska Agencja Leków zdecydowała zatem, że korzyści płynące ze stosowania produktu Cabometyx przewyższają ryzyko, i może zostać dopuszczony do stosowania w UE.

Konkurencyjność cenowa

Zgodnie ze złożonymi wnioskami koszt 3-miesięcznej terapii lekiem Cabometyx 60 mg (3 opakowania po 30 tabletek) wyniesie [REDACTED] zł brutto, a koszt 3-miesięcznej terapii lekiem Cabometyx 40 i 20 mg (3 opakowania po 30 tabletek dla każdej dawki) [REDACTED] zł brutto. Jeśli tab. 40 i 20 mg miałyby być stosowane łącznie w celu uzyskania dawek dziennych od 20 do 60 mg to koszt 3-miesięcznej terapii wyniósłby od [REDACTED] do [REDACTED] zł brutto.

Na podstawie aktualnej listy refundacyjnej można oszacować, że koszty 90-dniowej terapii kabozantynibem wynoszą 47 900,16 zł dla dawki dziennej 20 mg, 95 800,32 zł dla dawek 40 i 60 mg, ewerolimusem 15 445,08 zł a aksytynibem 58 174,20 zł. Brak danych na temat rzeczywistych kosztów porównywanych leków.

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

W opinii prof. Macieja Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, liczebność populacji z ocenianym wskazaniem wynosi około 200 chorych rocznie. Koszty 90-dniowej terapii kabozantynibem dla 200 pacjentów na podstawie złożonych wniosków wynoszą [REDACTED] dla dawki dziennej 60 mg i [REDACTED], jeśli tab. 40 i 20 mg miałyby być stosowane łącznie w celu uzyskania dawek dziennych od 20 do 60 mg. Na podstawie aktualnej listy refundacyjnej można oszacować, że koszty 90-dniowej terapii kabozantynibem dla 200 pacjentów wynoszą 9,58 mln zł dla dawki dziennej 20 mg, 19,16 mln zł dla dawek 40 i 60 mg, ewerolimusem 3,09 mln zł a aksytynibem 11,63 mln zł. Brak danych na temat rzeczywistych kosztów porównywanych leków.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Na podstawie wytycznych klinicznych przyjęto, że technologiami alternatywnymi dla kabozantynibu może być aksytynib lub ewerolimus.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 16.10.2019 r., znak PLD.46434.2019.3.AB (data wpływu do AOTMiT 16.10.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych:

- Cabometyx (kabozantynib), tabletki powlekane, 60 mg,

we wskazaniu: jasnokomórkowy rak nerki (ICD-10: C64) w ramach III i kolejnych liniach leczenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej u pacjenta leczonego sunitynibem i niwolumabem, po których nie uzyskano remisji choroby.

Pismami z dnia 29.10.2019 r., znaki PLD.46434.5871.2019.AK, PLD.46434.5874.2019.AK, (data wpływu do AOTMiT 29.10.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych:

- Cabometyx (kabozantynib), tabletki powlekane, 20 mg,
- Cabometyx (kabozantynib), tabletki powlekane, 40 mg,

we wskazaniu: jasnokomórkowy rak nerki (ICD-10: C64) w ramach III linii leczenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej u pacjenta po nefrektomii lewostronnej, sunitynibie i niwolumabie, z rozsiewem do kości, płuc i wątroby. Planowane dawkowanie kabozantynibu w tabletkach o różnej mocy (40+20 mg) ze względu na konieczność częstej redukcji dawki leku.

Pismem z dnia 29.10.2019 r., znak PLD.46434.5869.2019.3.AK (data wpływu do AOTMiT 29.10.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych:

- Cabometyx (kabozantynib), tabletki powlekane, 60 mg,

we wskazaniu: jasnokomórkowy rak nerki (ICD-10 C64) w ramach III i linii leczenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej u pacjenta po nefrektomii lewostronnej, sunitynibie i niwolumabie.

Cabometyx był już oceniany w Agencji we wskazaniach dotyczących leczenia raka nerki.

W 2017 roku produkt leczniczy Cabometyx (kabozantynib) był przedmiotem oceny Agencji w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” leczenie w II linii. Otrzymał pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT (REK 33/2017 z dnia 6 czerwca 2017 roku) oraz pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości (SRP 55-57/2017).

W 2019 r. produkt leczniczy Cabometyx (kabozantynib) był przedmiotem oceny Agencji w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” leczenie w I linii. Otrzymał negatywne stanowisko Rady Przejrzystości (SRP 94/2019) oraz negatywną rekomendację Prezesa AOTMiT (REK 92/2019 z dnia 23 października 2019 r.).

Lek Cabometyx nie był dotychczas oceniany w Agencji we wskazaniu rak nerki w III i kolejnych liniach leczenia.

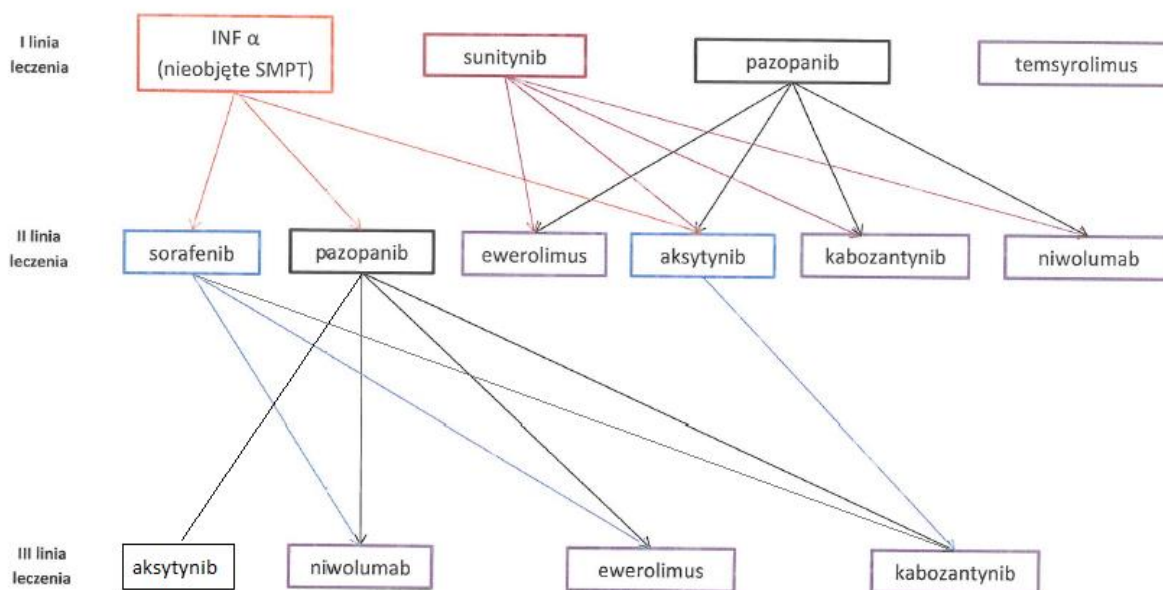
Zgodnie z treścią aktualnie refundowanego programu lekowego „leczenie raka nerki (ICD-10: C64)” kabozantynib może być zastosowany w przypadku udokumentowanego niepowodzenia wcześniejszego leczenia z zastosowaniem sunitynibu, sorafenibu, aksytynib lub pazopanibu. Poniżej przedstawiono schemat przedstawiający ścieżki sekwencyjnego stosowania wszystkich leków w programie lekowym przekazany pismem Narodowego Funduszu Zdrowia z 18.05.2018 r. na potrzeby realizacji zlecenia dotyczącego oceny zasadności wprowadzenia zmian w programie lekowym „leczenie raka nerki” (opracowanie OT.4320.14.2018).

Z przedstawionego poniżej schematu wynika, że zapisy programu lekowego dopuszczają możliwość stosowania kabozantynibem w III linii leczenia, ale wyłącznie po niepowodzeniu leczenia interferonem alfa w pierwszej linii leczenia oraz sorafenibem lub pazopatenibem w drugiej linii leczenia lub po niepowodzeniu leczenia sunitynibem w I linii leczenia i aksytynibem w II linii.

Zgodnie z dodatkowymi informacjami otrzymanymi od MZ, wszyscy 3 pacjenci, których dotyczy zlecenie leczenia był w I linii sunitynibem, a następnie niwolumabem, a zatem nie jest dla nich dostępne w ramach programu lekowego refundowane leczenie III linii.

W opracowaniu przyjęto, że zlecenie dotyczy kabozantynibu stosowanego w III lub kolejnych liniach leczenia po niepowodzeniu leczenia sunitynibem i niwolumabem.

Rysunek 1. Leki w programie lekowym leczenia raka nerki (źródło: opracowanie OT.4320.14.2018, korespondencja z MZ, PL B.10. „Leczenie raka nerki (ICD-10: C64”))



4. Problem decyzyjny

4.1 Problem zdrowotny

Definicja problemu zdrowotnego

ICD-10: C64 – Rak nerki

Rak nerkowokomórkowy (RCC, ang. *renal cell carcinoma*) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się w większości przypadków z nabłonka cewek krętych bliższych, a bardzo rzadko z innych struktur nerki. Jest trzecim pod względem zachorowalności nowotworem złośliwym układu narządów moczowo-płciowych i stanowi około 80–90% wszystkich guzów nerek.

Źródło: Szczeklik 2018, OT.422.60.2019

Klasyfikacja

Podział RCC w zależności od morfologii, uwarunkowań genetycznych i rodzaju komórek, z których się wywodzi, przedstawiono w tabeli:

Tabela 1. Podział i charakterystyka nowotworów nerkowokomórkowych

Typ	Odsetek przypadków w grupie nabłonkowych nowotworów nerki	Typowe mutacje genetyczne	Charakter guza	Obraz histopatologiczny
Rak jasnokomórkowy wywodzący się z komórek cewek bliższych	65-75	Zespół VHL	Sporadyczny, jednostronny, ograniczony, bogato unaczyniony	Komórki okrągłe z dużą ilością cytoplazmy bogatej w cholesterol, glikogen i lipidy
Rak brodawkowaty wywodzący się z komórek cewek bliższych (ang. <i>chromophilic carcinoma</i>)	10-15	Dotyczy C-metioniny (podtyp 1) lub hydratazy fumaranu (podtyp2)	Obustronny, wielogniskowy	Komórki zawierające ziarnistości zasadochłonne lub kwasochłonne, tworzące struktury brodawkowe lub cewkowe, ubogo unaczynione
Rak chromofobny (ang. <i>chromophobic carcinoma</i>)	5	Zespół Brit-Hogg-Dube	Rak najlepiej rokujący	Komórki z przezroczystą cytoplazmą zawierające struktury siateczkowate, mikro-naczynia
Onocytoma	5	Zespół Brit-Hogg-Dube	Rak dobrze rokujący	Komórki kwasochłonne

Inne typy RCC, stanowiące <1% przypadków, to charakteryzujące się złym rokowaniem: rak wywodzący się z cewki zbiorczej (Belliniego) i rak rdzeniasty.

Źródło: PTOK 2013

Ocena Zaawansowania

Tabela 2. Klasyfikacje zaawansowania klinicznego RCC według sytemu TNM

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 wraza w duże naczynia żyłne lub nacieka tkanki około-nerkowe; 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 około-nerkową 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 węzle chłonnym
N2	Przerzuty w > 1 węzle chłonnym
M	Przerzuty odległe
M0	Nie stwierdza się przerzutów odległych
M1	Obecny przerzut odległy

Źródło: PTOK 2013

Tabela 3. Stopnie zaawansowania klinicznego TNM raka nerkowokomórkowego

Stopień I	T1, N0, M0
Stopień II	T2, N0, M0
Stopień III	T3, N0, M0 T1-3, N1, M0
Stopień IV	T4, każde N, M0 Każde T, N2, M0 Każde T, każde N, M1

Źródło: PTOK 2013

Epidemiologia

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

Rak nerkowokomórkowy stanowi 2–3% nowotworów złośliwych. Jego największą częstość odnotowuje się w Europie Zachodniej i w Stanach Zjednoczonych. Rak nerkowokomórkowy jest najczęstszym typem łitego nowotworu (ok. 90% wszystkich nowotworów złośliwych nerki). Wśród chorych dominują mężczyźni, a szczyt zachorowań obserwuje się między 60 a 70 rokiem życia. Według Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2016 roku w Polsce odnotowano 5134 nowych zachorowań (3134 u mężczyzn i 2000 u kobiet) i 2637 zgonów (odpowiednio, 1682 i 955) spowodowanych RCC.

Źródło: Szczeklik 2018, PTOK 2013

Tabela 4. Zachorowalność na nowotwory nerki w Polsce w latach 1990-2016. Dane KRN

Płeć	1990	1995	2000	2005	2010	2013	2014	2015	2016
Mężczyźni	1511	2041	2162	2260	2736	3111	2987	3154	3134
Kobiety	1082	1409	1462	1479	1908	2032	1934	1923	2000
Ogółem	2593	3450	3624	3739	4644	5143	4921	5077	5134

Tabela 5. Umieralność na nowotwory nerki w Polsce w latach 1990-2016. Dane KRN

Płeć	1990	2000	2010	2013	2014	2015	2016
Mężczyźni	1263	1416	1574	1611	1591	1704	1682
Kobiety	696	840	954	937	934	975	955
Ogółem	1959	2256	2528	2548	2525	2679	2637

Źródło: OT.422.60.2019

Etiologia i patogeneza

Przeważającą większość RCC stanowią raki sporadyczne — tylko około 5% jest uwarunkowanych genetycznie jako składnik dziedzicznych zespołów (m.in. zespołu von Hippel-Lindau, zespołu dziedzicznego brodawkowego RCC). Najważniejszymi czynnikami rozwoju ryzyka raka nerkowokomórkowego są:

- palenie tytoniu,
- narażenie zawodowe na substancje chemiczne (zwłaszcza kadm, benzynę i inne produkty ropopochodne oraz azbest),
- otyłość,
- cukrzyca,

- nadciśnienie tętnicze,
- ekspozycja na leki cytotoksyczne i nefrotoksyczne,
- nabyta torbielowatość nerek u chorych leczonych dializami z powodu schyłkowej niewydolności nerek,
- napromienianie miednicy.

Źródło: OT.422.60.2019

Rokowanie

Na rokowanie u chorych na RCC wpływają czynniki:

- anatomiczne (uwzględniane w ocenie stopnia zaawansowania wg systemu TNM);
- histologiczne (stopień złośliwości wg Fuhrman, podtyp raka, różnicowanie mięsakowate, martwica nowotworu oraz naciekanie układu kanalików zbiorczych);
- kliniczne (stan ogólny chorego, obecność miejscowych objawów klinicznych, wyniszczenie, niedokrwistość i liczba płytek krwi);
- molekularne (m.in. anhydraza węglanowa IX, śródbłonkowo-naczyniowy czynnik wzrostu (VEGF, vascular endothelial growth factor), czynnik aktywowany niedotlenieniem nie mają na razie znaczenia praktycznego).

W badaniu EURO CARE-4 odsetek przeżyć 5-letnich wśród chorych na RCC rozpoznanego w latach 1995–1999 wyniósł w Polsce 53,8% (dane obejmowały tylko 6% zachorowań), a średnia w krajach europejskich miała wartość 58%. W USA odsetek przeżyć 5-letnich w zależności od stopnia zaawansowania u chorych na RCC rozpoznanego w latach 2001-2002 wyniósł: I – 80,9%; II – 73,7%; III – 53,3%; IV – 8,2%.

Tabela 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: OT.422.60.2019

W opinii Profesora Macieja Krzakowskiego Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej: „Rokowanie chorych z progresją nowotworu w przedmiotowym wskazaniu jest złe (średnie przeżycie – około 6 miesięcy)”.

Rozpoznanie

U 40-60% przypadków RCC rozpoznaje się przypadkowo na podstawie badań obrazowych wykonywanych z innych przyczyn. Obecność w nerce ogniskowej litej zmiany, której nie można jednoznacznie rozpoznać jako niezłośliwej, jest wskazaniem do usunięcia całej nerki lub jej części (nefrektomia lub operacja nerkooszczędzająca). W przypadku obrazu klinicznego wskazującego na obecność guza nerki z przerzutami do innych narządów można pobrać materiał tkankowy do badania histologicznego z ogniska przerzutowego, co pozwoli rozpoznać raka nerki jako punkt wyjścia rozsiewu nowotworowego. W 60-70% rozpoznanych RCC zmiana jest ograniczona do nerki, w 10-15% przypadków występują regionalne przerzuty (tzn. do okolicznych węzłów chłonnych) i naciekanie narządów sąsiednich (np. nadnercza), a w 20-25% przerzuty odległe (najczęściej do płuc, kości, mózgu, wątroby i nadnerczy).

W opinii przesłanej na potrzeby opracowania OT.422.53.2019 Opdivo profesor Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej podkreślił, że „objawy choroby w przedmiotowej sytuacji zależą od umiejscowienia zmian (np. kości – ból, płuca – duszność, wątroba – niewydolność)”.

Źródło: Szczekliki 2018, raport OT.422.53.2019_Opdivo

4.2 Technologia wnioskowana

4.2.1 Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 7. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Cabometyx, cabozantinibum, tabletki powlekane, 60 mg, 30 tabl., EAN: 3582186003961 Cabometyx, cabozantinibum, tabletki powlekane, 40 mg, 30 tabl., EAN: 3582186003961 Cabometyx, cabozantinibum, tabletki powlekane, 20 mg, 30 tabl., EAN: 3582186003961
Kod ATC	L01XE26
Substancja czynna	kabozantynib
Wnioskowane wskazanie	III i kolejne linie leczenia raka nerki (ICD-10 C64) III linia leczenia raka nerki (ICD-10 C64)
Dawkowanie	Zalecana dawka produktu CABOMETYX w RCC i HCC 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. Postępowanie w razie podejrzanego działania niepożądanego produktu może wymagać czasowego przerwania podawania i (lub) zmniejszenia dawki produktu 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.
Droga podania	Doustna
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	3 miesiące
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. 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 kabozantyn b hamuje inne kinazy tyrozynowe, w tym receptor GAS6 (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, receptor czynnika komórek macierzystych (KIT), TRKB, fms-podobną kinazę tyrozynową 3 (FLT3) i TIE-2.

Dodatkowe uwagi:

Zgodnie ze zleceniami MZ, wnioskowana terapia dotyczy leczenia

- pacjenta z jasnokomórkowym rakiem nerki, po leczeniu sunitynibem i nivolumabem, bez remisji choroby.
- 2 pacjentów z jasnokomórkowym rakiem nerki, po nefrektomii lewostronnej, leczeniu sunitynibem i nivolumabem.

Źródło: ChPL Cabometyx, zlecenie MZ

4.2.2 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 8. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	9.09.2016 r. (EMA)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<ul style="list-style-type: none"> • Rak nerkowokomórkowy (RCC) <p>Produkt leczniczy CABOMETYX jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC):</p> <ul style="list-style-type: none"> - u nieleczonych wcześniej dorosłych pacjentów z grupy pośredniego lub niekorzystnego ryzyka - u dorosłych pacjentów, u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF). <ul style="list-style-type: none"> • Rak wątrobowokomórkowy (HCC) <p>Produkt leczniczy CABOMETYX jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu raka wątrobowokomórkowego (HCC) u dorosłych uprzednio leczonych sorafenem.</p>
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania</u> <p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)</u> <p>Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.</p> <p>Uaktualniony RMP należy przedstawiać:</p> <ul style="list-style-type: none"> • na żądanie Europejskiej Agencji Leków; • w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Źródło: ChPL Cabometyx.

5. Istotność stanu klinicznego

Przedstawione w niniejszym rozdziale opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją

Tabela 9. Istotność wnioskowanej technologii medycznej

Istotność wnioskowanej technologii medycznej	Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Dr n. med. Beata Jagielska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia		
Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia		X
Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi	X	X
Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość		

Tabela 10. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia¹

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Dr n. med. Beata Jagielska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
Przedwczesny zgon	x	x
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	X	X
Niezdolność do pracy	X	X
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	X	X
Obniżenie jakości życia	x	x

Jakość życia pacjentów przed leczeniem

Tabela 11. Jakość życia pacjentów przed leczeniem

Stan pacjenta	Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Dr n. med. Beata Jagielska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
Zdolność poruszania się	Jakieś problemy z chodzeniem	Jakieś problemy z chodzeniem
Samoopieka	Jakieś problemy z samoopieką	Jakieś problemy z samoopieką
Zwykłe czynności	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności
Ból / dyskomfort	Umiarkowany ból lub dyskomfort	Umiarkowany ból lub dyskomfort
Niepokój / przygnębienie	Krańcowy niepokój lub przygnębienie	Krańcowy niepokój lub przygnębienie

¹Wg Ustawy o świadczeniach

Jakość życia pacjentów po leczeniu**Tabela 12. Jakość życia pacjentów po leczeniu**

Stan pacjenta	Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Dr n. med. Beata Jagielska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
Zdolność poruszania się	Jakieś problemy z chodzeniem	Jakieś problemy z chodzeniem
Samoopieka	Brak problemów z samoopieką	Jakieś problemy z samoopieką
Zwykłe czynności	Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności	Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności
Ból / dyskomfort	Umiarkowany ból i dyskomfort	Brak odczuwania bólu i dyskomfortu
Niepokój / przygnębienie	Umiarkowany niepokój lub przygnębienie	Brak niepokoju i przygnębienia

6. Skuteczność kliniczna i praktyczna

6.1 Przegląd Agencji

6.1.1 Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących zastosowania kabozantynibu w leczeniu raka nerki w ramach III linii dokonano przeszukiwania w bazach informacji medycznej *The Cochrane Library*, Embase via Ovid i Medline via PubMed. Przeszukiwano też referencje bibliograficzne w odnalezionych publikacjach. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 22.10.2019 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 13. *Załączniki*.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania:

Populacja: Osoby dorosłe (wiek ≥ 18 lat) z rakiem nerki, poddane uprzedniej terapii (sunitynibem, niwolumabem)

Interwencja: kabozantynib stosowany jako III linia leczenia

Komparator: ewerolimus lub aksytynib stosowany jako III linia leczenia

Punkty końcowe: wykluczano badania, w których dostępne były jedynie wyniki badań laboratoryjnych

Typ badań: dowody z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności dla skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa

Inne: włączano badania opublikowane w jęz. polskim i angielskim, opublikowane w postaci pełnego tekstu (wykluczano publikacje dostępne jedynie w formie abstraktu/posteru lub gdy nie był dostępny abstrakt)

Ograniczeniem niniejszego opracowania jest to, że wyszukiwania i selekcji abstraktów dokonała tylko jedna osoba.

Do przeglądu systematycznego włączono 3 badania:

- randomizowane badanie METEOR, którego wyniki opisano w publikacjach Choueiri 2016, Cella 2018, Powles 2018. W badaniu tym porównywano skuteczność kabozantynibu i ewerolimusu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym jasnokomórkowym rakiem nerki, którzy byli wcześniej leczeni min. 1 terapią systemową VEGF.
- Retrospektywne badanie Procopio 2018 wykorzystujące wyniki uzyskane w praktyce klinicznej w ramach Managed Access Program (MAP) we Włoszech, w którym leczono dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki, poddanych wcześniej terapii, co najmniej I linią.
- Retrospektywne badanie Bodnar 2019 wykorzystujące wyniki uzyskane w praktyce klinicznej w ramach Managed Access Program (MAP) w Polsce, w którym leczono dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki, poddanych wcześniej terapii, co najmniej I linią.

6.1.2 Opis badań włączonych do przeglądu

Tabela 13. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
METEOR (Choueiri 2015, Choueiri 2016, Cella 2018) Źródło finansowania: Exelixis Inc.	Randomizowane, międzynarodowe, wieloośrodkowe, otwarte badanie fazy III, w układzie grup równoległych Okres obserwacji: Mediana czasu trwania obserwacji w przypadku OS i profilu bezpieczeństwa wynosiła 18,7 mies. (IQR 16,1–21,1) w grupie otrzymującej kabozantynib	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat; • histologicznie lub cytologicznie potwierdzony rak nerkowokomórkowy zaawansowany lub z przerzutami z komponentem jasnokomórkowym; • choroba mierzalna wg kryteriów RECIST 1.1; • progresja choroby (która nastąpiła w trakcie leczenia lub w ciągu 6 miesięcy po otrzymaniu ostatniej dawki inhibitora VEGF), po co najmniej jednym z wcześniej stosowanych inhibitorów receptora kinazy tyrozynowej VEGF (np. sorafenib, sunitynib, aksytyn b, pazopanib, tiwozanib); 	Pierwszorzędowy punkt końcowy: <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji choroby Pozostałe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite • odsetek obiektywnych odpowiedzi, w tym odsetek całkowitej

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>(mediana czasu leczenia: 8,3 mies.), mediana okresu obserwacji 18,8 mies. (16,0-21,2) ewerolimus 4,4 mies.). Badanie w toku*.</p> <p>Typ analizy: skuteczność – populacja ITT, Bezpieczeństwo: - analiza przeprowadzona w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku, N=653.</p> <p><u>Interwencje:</u> Kabozantynib w dawce 60 mg 1 x dzień (w przypadku wystąpienia działań niepożądanych dopuszczono redukcję dawki do 40 mg, a następnie do 20 mg). Ewerolimus w dawce 10 mg 1 x dzień (w przypadku wystąpienia działań niepożądanych dopuszczono redukcję dawki do 5 mg, a następnie do 2,5 mg)</p> <p><u>Hipoteza:</u> superiority</p>	<p>pacjenci powinni otrzymać ostatnią dawkę leku w ciągu 6 miesięcy przed datą randomizacji do badania;</p> <ul style="list-style-type: none"> dopuszczalne leczenie innymi terapiami przeciwnowotworowymi: cytokinami (np. interferon-α, interleukina-2), przeciwciałami monoklonalnymi (np. bewacyzumab, anty-PD-1), chemioterapią cytotoksyczną (z wyjątkiem substancji wy-mienionych w kryteriach wykluczenia); stan sprawności wg skali Karnofsky'ego $\geq 70\%$; prawidłowe funkcjonowanie narządów oraz szpiku kostnego, w oparciu o spełnienie wszystkich następujących warunków laboratoryjnych w ciągu 10 dni przed randomizacją (całkowity poziom neutrofilii $\geq 1500/m^3$, liczba płytek krwi $\geq 100\ 000/m^3$, poziom hemoglobiny $\geq 9\ g/dl$, AST i ALT $< 3 \times ULN$, całkowite stężenie bilirubiny $\leq 1,5 \times ULN$ (w przypadku pacjentów z chorobą Gilberta $\leq 3\ mg/dl$), stężenie kreatyniny w surowicy $\leq 2 \times ULN$ (lub wyliczony [równanie Cockcroft Gault] klirens kreatyniny $\geq 30\ ml/min$), poziom trójglicerydów w surowicy krwi (badanie na czczo) $\leq 2,5 \times ULN$, całkowity cholesterol $\leq 300\ mg/dl$, HbA1c $\leq 8\%$, stosunek białka do kreatyniny w moczu $\leq 1\ mg/mg$ ($\leq 113,2\ mg/mmol$) kreatyniny lub białko w próbce moczu pozyskanej ze zbiórki dobowej $< 1\ g$; stosowanie medycznie akceptowalnych metod antykoncepcji przez osoby aktywne seksualnie. <p><u>Kryteria wyłączenia:</u> Szczegółowo opisane w publikacji Choueiri 2015 .</p> <p><u>Liczebność grup:</u> Kabozantyn b N=330 Ewerolimus N=328</p>	<ul style="list-style-type: none"> i częściowej odpowiedzi na leczenie stabilizacja choroby progresja choroby jakość życia profil bezpieczeństwa
<p>Badanie: Procopio 2018</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> bd</p>	<p>Badanie obserwacyjne z wykorzystaniem wyników uzyskiwanych w praktyce klinicznej w ramach Managed Access Program (MAP) we Włoszech</p> <p>Interwencja: kabozantynib w dawce 60 mg/dzień w 28-dniowych cyklach. (Zmniejszona dawka początkowa 40 mg została przepisana pacjentom w gorszych stanach klinicznych, zwiększano dawki do 60 mg, jeśli leczenie było dobrze tolerowane. Możliwość zmniejszenia dawki z 60 mg do 40 mg i z 40 mg do 20 mg w celu kontroli zdarzeń niepożądanych.)</p> <p>Liczba ośrodków: 24 (Włochy)</p> <p>Okres: wrzesień-grudzień 2016</p> <p>Liczebność: n=96</p> <p>Mediana leczenia: wyniosła 7,4 miesiąca</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 r.ż., zaawansowany lub przerzutowy nerkowokomórkowy rak nerki (ang. metastatic renal cell carcinoma, mRCC), z komponentem jasnokomórkowym lub innym niż jasnokomórkowy; mierzalne zmiany, w tym przerzuty do mózgu; co najmniej jedna wcześniejsza terapia inhibitorem receptora kinazy tyrozynowej (TKI) lub przeciwciałami monoklonalnymi (w tym te przeciwko czynnikowi VEGF) lub przeciwciałem anty-PD-1 i anty-PD-L1; stopień sprawności w skali ECOG 0-2; czas od zakończenia poprzedniego leczenia, co najmniej 28 dni 	<ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (OS) czas do progresji choroby (PFS) obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ang. objective response rate, ORR) wg kryteriów RECIST version 1.1. bezpieczeństwo

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Badanie: Bodnar 2019 <u>Źródło finansowania:</u> bd	Badanie obserwacyjne z wykorzystaniem wyników uzyskiwanych w praktyce klicznej w ramach Managed Access Program (MAP) w Polsce. Interwencja: kabozantynib w dawce 60mg/dzień p.o. w 28-dniowych cyklach Możliwość zmniejszenia dawki z 60 mg do 40 mg i z 40 mg do 20 mg w celu kontroli zdarzeń niepożądanych. Liczba ośrodków: 4 (Polska); Okres: czerwiec 2016 r. – marzec 2018 r.; Liczebność: n=115 pacjentów (27% kobiet i 73% mężczyzn); Mediana wieku: 64 lata (zakres 36-78); Mediana leczenia: 12,6 miesiąca	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 r.ż., przerzutowy nerkowokomórkowy rak nerki (ang. metastatic renal cell carcinoma, mRCC) lub nawrót choroby po co najmniej jednej uprzedniej terapii lekiem antyangiogennym; osoby włączone do badania mogły być również po leczeniu inhibitorem mTOR, cytokinami (np. interleukina-2, interferon), immunoterapią, lekami cytotoksycznymi, inhibitorami punktu kontrolnego PD-1; nie ograniczono liczby wcześniejszych terapii, które przeszedł pacjent, stan sprawności (PS) wg ECOG 0-2; czas od zakończenia poprzedniego leczenia, co najmniej 28 dni; do badania mogli być również włączeni pacjenci z niejasnokomórkowym nerkowokomórkowym rakiem nerki. 	<ul style="list-style-type: none"> czas do progresji choroby (PFS); przeżycie całkowite (OS); częściowa odpowiedź na leczenie (PR); stabilizacja choroby (SD) progresja choroby (PD) profil bezpieczeństwa

6.1.3 Ocena jakości

Do oceny jakości randomizowanego badania METEOR wykorzystano kwestionariusz oceny ryzyka błędu systematycznego Cochrane Collaboration. Wyniki przeprowadzonej oceny wskazują na niskie ryzyko błędu systematycznego we wszystkich ocenianych domenach za wyjątkiem domeny "zaślepienie badaczy i pacjentów", ponieważ w badaniu tym nie stosowano zaślepienia. Należy zwrócić uwagę, że w badaniu METEOR końcowe wyniki (progresja choroby, obiektywna odpowiedź) były oceniane przez niezależny komitet do spraw radiologii.

Tabela 14. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration

Oceniany element	METEOR
Metoda randomizacji	niskie
Ukrycie kodu randomizacji	niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	wysokie
Zaślepienie oceny efektów	niskie
Niekompletne dane	niskie
Selektywne raportowanie	niskie
Inne czynniki	niskie

Analitycy Agencji zidentyfikowali następujące ograniczenia badania METEOR:

- Odnaleziono badanie kliniczne porównujące ocenianą interwencję z jednym z dwóch komparatorów, tj. kabozantynibem. Nie odnaleziono badań klinicznych porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ocenianej interwencji z aksytynibem;
- Do badania METEOR włączani byli pacjenci po co najmniej jednej linii leczenia z zastosowaniem wcześniej stosowanych inhibitorów receptora kinazy tyrozynowej VEGF (np. sorafenib, sunitynib, aksytynib, pazopanib, tiwozanib). Pacjenci w ≥ 2 linii leczenia stanowili jedynie 29% pacjentów z grupy KAB i 30% z grupy EWE, nie wyszczególniono jaki odsetek badanych stanowili pacjenci w ≥ 3 linii leczenia. Dodatkowo w publikacjach nie wyszczególniono jakie dokładne sekwencje leczenia były stosowane u pacjentów ≥ 3 linią leczenia, a zatem nie jest możliwe określenie w jakim stopniu populacja badana odzwierciedla populację ocenianą;

Źródło: OT.422.60.2019

Analitycy Agencji zidentyfikowali następujące ograniczenia badań retrospektywnych:

Procopio 2018 i Bodnar 2019 to badana jednoramienne bez grupy kontrolnej charakteryzujące się niższą jakością od badania RCT. Liczebność ocenianych grupy była ograniczona. Dodatkowo dla części pacjentów kabozantynib był stosowany jako II linia leczenia (19-22%).

6.2 Wyniki badań włączonych do przeglądu

6.2.1 Analiza skuteczności

METEOR

Wyniki badania METEOR przedstawiono w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji.

Tam, gdzie było to możliwe podano wyniki dla subpopulacji pacjentów, u których zastosowano ≥ 2 linie leczenia. Należy mieć na uwadze, że pacjenci w ≥ 2 linii leczenia stanowili 29% pacjentów z grupy KAB i 30% z grupy EWE. Ponieważ w publikacji nie podano median czasu do wystąpienia danego zdarzenia w ocenianej subpopulacji, w tabelach podano liczbę pacjentów, u których ono wystąpiło.

Dodatkowo przedstawiono wyniki badania METEOR dla OS i PFS w subpopulacji pacjentów leczonych uprzednio przeciwciałami monoklonalnymi anty-PD-1/PD-L1 (zgodnie z informacjami przekazanymi przez MZ wniosek dotyczy pacjenta leczonego niwolumabem w ramach II linii), którzy stanowili 5,4% pacjentów w ramieniu KAB (18 osób) i 4,3% (14 osób) pacjentów w ramieniu EWE. Większość z tych pacjentów (12/14 osób w grupie EWE i 16/18 osób w grupie KAB) otrzymywała anty-PD-1/PD-L1 w drugiej lub kolejnych liniach leczenia.

Przeżycie całkowite

W subpopulacji pacjentów leczonych uprzednio ≥ 2 liniami leczenia TKI VEGF nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w długości przeżycia całkowitego. Mediana OS w grupie KAB wyniosła 20,8 miesiąca, w grupie EWE 17,2 miesiąca.

W subpopulacji pacjentów leczonych uprzednio anty-PD-1/PD-L1 nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w długości przeżycia całkowitego. Mediana OS nie została osiągnięta w grupie KAB po anty-PD-1/PD-L1, natomiast w grupie EWE po anty-PD-1/PD-L1 wyniosła 16,3 miesiąca.

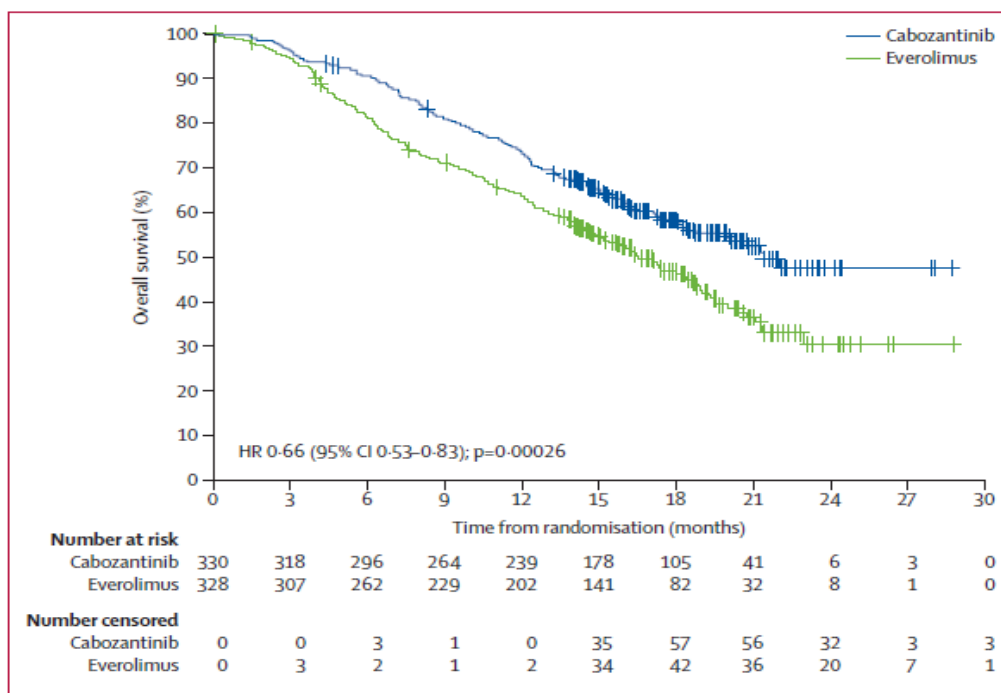
Mediana przeżycia całkowitego w populacji ogólnej wyniosła 21,4 (95% CI: 18,7; bd) miesięcy w grupie otrzymującej KAB oraz 16,5 (95% CI: 14,7; 18,8) miesięcy w grupie EWE (HR=0,66 (95% CI: 0,53- 0,83)

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności – przeżycie całkowite (OS) badanie METEOR

Punkt końcowy	mediana (miesiące)		HR (95% CI)
	KAB	EWE	
Przeżycie całkowite (OS) – subpopulacja ≥ 2 linii leczenia TKI VEGF	20,8	17,2	0,73 (0,48 – 1,10)
Przeżycie całkowite (OS) – subpopulacja po anty-PD-1/PD-L1	Nie osiągnięto	16,3	0,56 (0,21–1,52)
Populacja ogólna	21,4	16,5	0,66 (0,53 - 0,83)

Skróty: EWE – ewerolimus; KAB – kabozantynib; OS – przeżycie całkowite; PD-1 – receptor programowanej śmierci komórki 1; PD-L1 – ligand receptora programowanej śmierci komórki 1; bd. – brak danych.

Rysunek 2. Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w populacji ogólnej (Choueiri 2016)

**Przeżycie bez progresji choroby (PFS)**

Wyniki badania METEOR wskazują, że czas do wystąpienia progresji choroby u pacjentów w ≥ 2 linii leczenia, a także po uprzednim leczeniu anty-PD-1/PD-L1 był istotnie statystycznie dłuższy w grupie KAB niż w grupie EWE.

W subpopulacji pacjentów leczonych uprzednio ≥ 2 liniami leczenia TKI VEGF mediana PFS w grupie KAB wyniosła 7,4 miesiąca, w grupie EWE 4,0 miesiąca.

Mediana PFS po anty-PD-1/PD-L1 nie została osiągnięta w grupie KAB i wyniosła 4,1 miesiąca w grupie EWE.

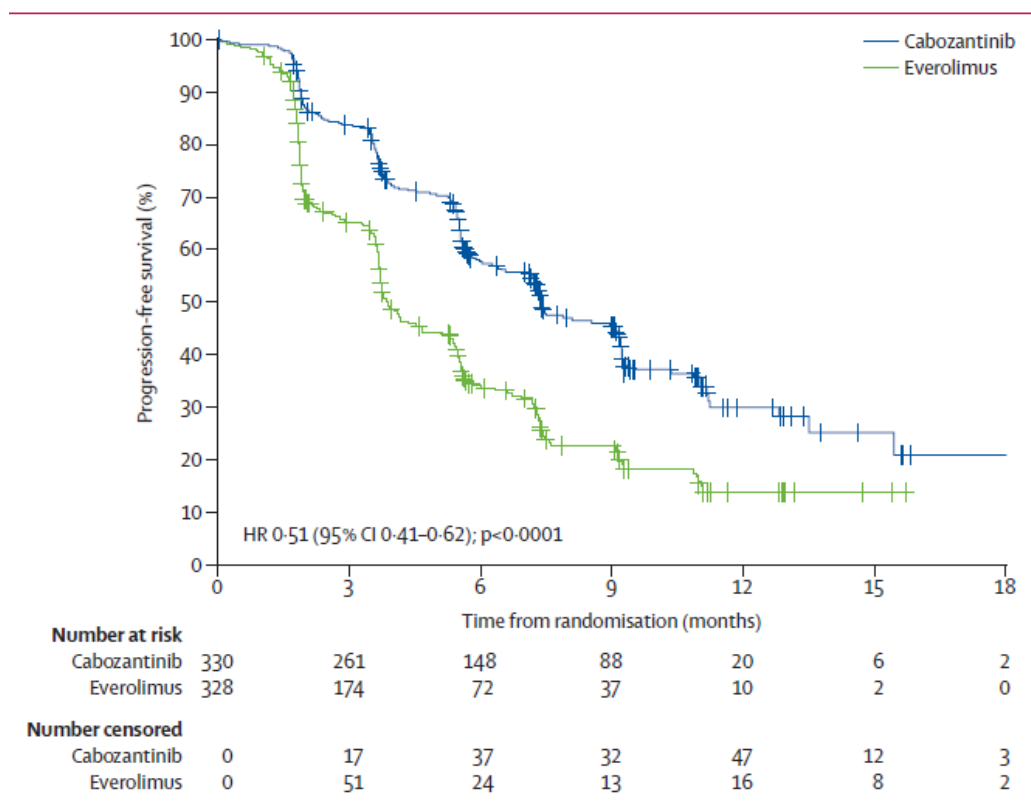
Mediana przeżycia bez progresji w populacji ogólnej wyniosła 7,4 (95% CI: 6,6; 9,1) miesiąca w grupie otrzymującej KAB oraz 3,9 (95% CI: 3,7; 5,1) miesiąca w grupie EWE (HR=0,66 (95% CI: 0,53; 0,83)).

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności – przeżycie bez nawrotu (METEOR)

Punkt końcowy	Mediana [miesiące]		HR (95% CI)
	KAB	EWE	
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) – subpopulacja ≥ 2 linii leczenia TKI VEGF	7,4	4,0	0,51 (0,35 – 0,74)
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) – subpopulacja po anty-PD-1/PD-L1	Nie osiągnięto	4,1	0,22 (0,07–0,65)
Populacja ogólna	7,4	3,9	0,66 (0,53; 0,83)

Skróty: EWE – ewerolimus; KAB – kabozantynib; PFS – przeżycie wolne od progresji choroby; PD-1 – receptor programowanej śmierci komórki 1; PD-L1 – ligand receptora programowanej śmierci komórki 1; bd. – brak danych.

Rysunek 3. Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w populacji ogólnej (Choueiri 2016)

Odpowiedź na leczenie

W badaniu METEOR wykazano, że w populacji ogólnej odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie był IS wyższy w grupie pacjentów otrzymującej kabozantynib w porównaniu do grupy przyjmującej ewerolimus. Żaden z pacjentów z grupy kabozantynibu oraz ewerolimusu nie uzyskał natomiast odpowiedzi całkowitej. Odsetek pacjentów z odpowiedzią częściową był IS wyższy w grupie CAB niż w grupie EWE Wyniki te uzyskano w populacji ITT w ramach głównej analizy ORR, przedstawionej przez niezależną komisję oceny danych radiologicznych.

W subpopulacji pacjentów leczonych uprzednio ≥ 2 liniami leczenia TKI VEGF uzyskano IS wyższy odsetek ORR w grupie KAB.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności – odpowiedź na leczenie (METEOR)

Punkt końcowy	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)
	CAB	EWE		
Populacja ogólna				
Odpowiedź obiektywna (ORR*)	57/330 (17,3)	11/328 (3,4)	6,02 (3,09; 11,71)	0,14 (0,09; 0,18)
Odpowiedź całkowita (CR)	0/330 (0,0)	0/328 (0,0)	-	-
Odpowiedź częściowa (PR)	57/330 (17,3)	11/328 (3,4)	6,02 (3,09; 11,71)	0,14 (0,09; 0,18)
Stabilizacja choroby (SD)	216/330 (65,5)	203/328 (61,9)	1,17 (0,85; 1,60)	3,56 (-3,78; 10,91)
Progresja choroby (PD)	41/330 (12,4)	88/328 (26,8)	0,39 (0,26; 0,58)	-14,41 (-20,38; -8,43)
Subpopulacja ≥ 2 linii leczenia TKI VEGF				
Odpowiedź obiektywna (ORR)	16/95 (17)	4/99 (4)	4,81 (1,55; 14,97)	0,13 (0,04; 0,21)
Subpopulacja po anty-PD-1/PD-L1				
Odpowiedź obiektywna (ORR)	4/18 (22)	0/14 (0)	9,00 (0,44; 182,78)	7,11 (0,41; 121,88)

*pacjenci z odpowiedzią całkowitą lub częściową (łącznie)

Skróty: EWE – ewerolimus; KAB – kabozantynib; ORR – obiektywna odpowiedź na leczenie; CR – całkowita odpowiedź; PR – częściowa odpowiedź; StD – stabilizacja choroby; PD – progresja choroby

Źródło: OT.4351.11.2017

Jakość życia

W badaniu METEOR jakość życia została oceniona na podstawie kwestionariuszy EQ-5D-5L (EuroQoL-5-Dimension-5-Level) oraz FKSI-19 (Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index-19).

Kwestionariusz FKSI-19 służy do oceny jakości życia u chorych z rakiem nerki. Składa się z 19 pytań, z których każde jest oceniane w skali 0–4 pkt. Większa wartość FKSI-19 odzwierciedla lepszy stan zdrowia, a zmiana istotna klinicznie to 3–5 punktów (Cella 2013). Średnia wartość początkowa jakości życia wg. FKSI-19 wynosiła 56,7 (SD=10,51) w grupie kabozantynibu i 57,1 (SD=10,17) w grupie ewerolimusu.

EQ-5D-5L to dwuczęściowy kwestionariusz, w którego skład wchodzi część opisowa i wizualna. W części opisowej ujęto podstawowe domeny stanu zdrowia: ruchomość, samoobsługę, zwykłe aktywności, ból/dyskomfort i niepokój/depresję. Dostępna jest skala od 1 do 5 punktów, a lepszej sprawności i jakości życia odpowiada niższy wynik. Ocenione w ten sposób parametry pozwalają na obliczenie wartości indeksowej, gdzie wartość 1,000 jest najwyższą z możliwych. Minimalna różnica istotna klinicznie dla tej części kwestionariusza to 0,06. Skala wizualna pozwala na ocenę jakości życia od 0 do 100, gdzie 0 oznacza najgorszy wyobrażalny stan zdrowia, a 100 – najlepszy. Minimalna istotna klinicznie różnica w części wizualnej została określona w literaturze jako 8.

Średnia wartość początkowa jakości życia wg. EQ-Index wynosiła 0,77 (SD=0,240) w grupie kabozantynibu i 0,80 (SD=0,184) w grupie ewerolimusu. Średnia wartość początkowa jakości życia wg. EQ-VAS wynosiła 73,6 (SD=18,62) w grupie kabozantynibu i 74,1 (SD=17,50) w grupie ewerolimusu.

Wyniki dotyczące jakości życia pacjentów w badaniu METEOR zostały opisane w publikacji Cella 2018 i wskazują na pogorszenie jakości życia w każdym ocenianym kwestionariuszu dla obu ramion badania.

W badaniu wykazano istotnie statystycznie większe pogorszenie jakości życia mierzonej za pomocą FKSI-19 w grupie KAB niż w grupie EWE. Różnice między badanymi grupami mierzone za pomocą kwestionariuszy EQ-5D nie były istotne statystycznie.

Zmiany w wynikach oceny jakości życia podsumowuje poniższa tabela.

Tabela 18. Zmiany w ocenie jakości życia w badaniu METEOR

Punkt końcowy		Mediana okresu obserwacji [tyg.]	Zmiana wyniku kwestionariusza względem wartości początkowej		MD (95%CI)
			Kabozantynib N=324	Ewerolimus N=314	
Jakość życia wg. kwestionariusza	FKSI-19	KAB:17 EWE: 13	-3,48	-2,21	-1,27 (0,68; 1,86)
	EQ-VAS		-1,32	-1,27	-0,51 (-0,96; 1,06)
	EQ-Index*		-0,02	-0,02	-0,002 (-0,014; 0,018)

*Obliczony dla krajów, w których zwalidowano normy (w grupie EWE N=181, w grupie KAB N=188)

Skróty: EWE – ewerolimus; KAB – kabozantynib; FKSI-19 – kwestionariusz Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index-19; EQ-VAS – wizualna część kwestionariusza EuroQoL; EQ-Index – indeks obliczony na podstawie opisowej części kwestionariusza EuroQoL.

Procopido 2018

Do retrospektywnego badania Procopido 2018 włączono 96 pacjentów. Kabozantynib był stosowany jako II linia leczenia u 28 osób (29%), jako III linia leczenia u 18 osób (19%), a jako kolejne linie leczenia u 50 osób (52%). 66 pacjentów (69%) otrzymywało CAB w maksymalnej dawce 60 mg. Ze względu na stan kliniczny 29 (30%) osobom zredukowano dawkę do 40 mg i jednej do 20 mg. Tylko dwóm pacjentom zwiększono dawkę do maksymalnej po uzyskaniu dobrej tolerancji na leczenie. Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 7,4 miesiąca.

Skuteczność

Uzyskana w wyniku leczenia mediana PFS wyniosła 8 miesięcy (0,5 – 10,8), mediana dla OS nie została osiągnięta. Roczne OS zostało uzyskane przez 65% pacjentów.

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności (mediana PFS, OS)

Punkt końcowy	Mediana (zakres) [miesiące]
PFS	8,03 (0,5 – 10,8)
OS	Nie osiągnięto

Radiologiczną odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST v.1.1 odnotowano u 35 osób (35%), w tym wszystkie były to częściowe odpowiedzi (PR). Stabilizację choroby (SD) uzyskało 33 pacjentów (34%). Żadna z 96 osób nie osiągnęła całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR). Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 6 miesięcy.

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności (odpowiedź na leczenie - ORR)

Punkt końcowy	n/N (%)
Odpowiedź obiektywna (ORR*)	35/96 (35)
Odpowiedź całkowita (CR)	0/96 (0)
Odpowiedź częściowa (PR)	35/96 (35)
Stabilizacja choroby (SD)	33/96 (34)
Progresja choroby (PD)	28/96 (28)

*pacjenci z odpowiedzią całkowitą lub częściową (łącznie)

Skróty: EWE – ewerolimus; KAB – kabozantynib; ORR – obiektywna odpowiedź na leczenie; CR – całkowita odpowiedź; PR – częściowa odpowiedź; StD – stabilizacja choroby; PD – progresja choroby

Dodatkowo w analizie jednoczynnikowej jedynym czynnikiem prognostycznym istotnie wpływającym na wyniki PFS i OS była liczba wcześniejszych terapii. Pacjenci, którzy zaczęli stosować kabozantynib jako trzecia lub więcej liniach mieli zmniejszone ryzyko progresji ($p = 0,0062$) i zgonu ($p = 0,014$). Dane te zostały potwierdzone w analizie wieloczynnikowej (analogicznie $p=0,0043$ i $p=0,0017$).

Bodnar 2019

Do retrospektywnego badania Bodnar 2019 włączono 115 pacjentów (27% kobiet i 73% mężczyzn). Mediana wieku analizowanej grupy pacjentów wynosiła 64 lata (zakres: 36-78). Kabozantynib był stosowany jako II linia leczenia w 22% przypadków, jako III linia leczenia w 54% przypadków, a jako kolejna linia leczenia w 24% przypadków. Mediana czasu obserwacji wyniosła 12,6 miesiąca.

Skuteczność

Oceny odpowiedzi na leczenie były dostępne dla 105 (91%) spośród 115 włączonych pacjentów. Częściową odpowiedź na leczenie (PR) zaobserwowano u 19% (22/115) pacjentów, natomiast stabilizacja choroby uzyskano u 56% (64/115) pacjentów. Żaden ze 115 pacjentów nie osiągnął całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR). U pozostałych 25% (29/115) pacjentów wystąpiła progresja choroby. Wskaźnik korzyści klinicznych (CBR=CR+PR+SD) dla ogólnej populacji wyniósł 75%.

Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności (odpowiedź na leczenie)

Punkt końcowy	n/N (%)
Dla pacjentów z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym (N=115)	
Progresja choroby (PD)	19/115 (17)
Stabilizacja choroby (SD)	64/115 (56)
Odpowiedź częściowa (PR)	22/115 (19)
Wskaźnik korzyści klinicznych (CBR=CR+PR+SD)	86/115 (75)
Nie oceniono	10/115 (9)
Dla pacjentów z rakiem niejasnokomórkowym (N=5)	
Progresja choroby (PD)	3/5 (60)
Stabilizacja choroby (SD)	0
Odpowiedź częściowa (PR)	2/5 (40)

6-, 12-, 18 – miesięczne wskaźniki ogólnego przeżycia (OS) wynosiły odpowiednio: 85,6% (95% CI, 77,6-90,9%); 70,4% (95% CI, 60,2-78,5%) oraz 65,1% (95% CI, 53,8-74,3%). Mediana PFS wyniosła 12,5 miesiąca.

Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności (OS, PFS)

Punkt końcowy		Wynik
OS	6 miesięcy	85,6% (95%CI, 77,6-90,9%)
	12 miesięcy	70,4% (95%CI, 60,2-78,5%)
	18 miesięcy	65,1% (95%CI, 53,8-74,3%)
PFS		Mediana 12,5 miesiąca

6.2.2 Bezpieczeństwo stosowania

Do najczęściej raportowanych zdarzeń (wszystkie stopnie nasilenia) w badaniu METEOR w przypadku grupy pacjentów stosujących kabozantynib należały: biegunka (75%), zmęczenie (59%) oraz nudności (52%), natomiast w przypadku grupy pacjentów stosujących ewerolimus: zmęczenie (48%) oraz anemia (39%).

U 235 pacjentów (71%) w grupie CAB oraz u 193 pacjentów (60%) z grupy EWE odnotowano ZN 3. i 4. Stopnia nasilenia. Najczęściej występującymi takimi zdarzeniami były: nadciśnienie (15% w grupie CAB vs 4% w grupie EWE), biegunka (13% CAB vs 2% EWE), zmęczenie (11% CAB vs 7% EWE), erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (8% vs 1%), anemia (6% vs 17%), hiperglikemia (1% vs 5%) i hipomagnezemia (5% vs 0%).

W grupie stosującej kabozantynib zareportowano 130 przypadków (39%) poważnych zdarzeń niepożądanych w stopniu ≥ 3 oraz 129 (40%) w grupie ewerolimusu. Wśród najczęściej występujących wskazano ból brzucha (3% w grupie CAB vs 1% w grupie EWE), wysięk opłucnowy (2% vs 2%), zapalenie płuc (2% vs 4%). W tabeli poniżej przedstawiono wybrane wyniki dla zdarzeń niepożądanych (występujące u $\geq 20\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup).

W publikacji Choueiri 2016 wskazano, że w grupie CAB odnotowano 1 zgon związany z leczeniem (zgon; nie określono inaczej), oraz 2 zgony w grupie EWE (przyczyna: zakażenie Aspergillus oraz zachyłkowe zapalenie płuc).

Przy interpretacji wyników należy zwrócić uwagę na czas ekspozycji pacjentów na leki – czas ekspozycji na kabozantynib był dłuższy względem czasu ekspozycji pacjentów na ewerolimus (różnica 3,9 miesiący).

Tabela 23. Zdarzenia niepożądane – badanie METEOR

Zdarzenie niepożądane		Kabozantynib, N= 331 n (%)	Ewerolimus, N= 322 n (%)	OR/ Peto OR [95% CI]	RD [95% CI]
Jakiegokolwiek ZN	3.- 4. Stopień	235 (71,0)	193 (59,9)	1,64 (1,18; 2,27)	0,11 (0,04; 0,18)
	wszystkie	331 (100)	321 (99,7)	3,09 (0,13; 76,21)	0,00 (-0,01; 0,01)
Biegunka	3.- 4. Stopień	43 (13,0)	7 (2,2)	6,72 (2,98; 15,17)	0,11 (0,07; 0,15)
	wszystkie	249 (75,2)	92 (28,6)	7,59 (5,36; 10,75)	0,47 (0,40; 0,53)
Zmęczenie	3.- 4. Stopień	36 (10,9)	24 (7,5)	1,52 (0,88; 2,60)	0,03 (-0,01; 0,08)
	wszystkie	195 (58,9)	154 (47,8)	1,56 (1,15; 2,13)	0,11 (0,03; 0,19)
Nudności	3.- 4. Stopień	15 (4,5)	1 (0,3)	15,24 (2,00; 116,04)	0,04 (0,02; 0,07)
	wszystkie	173 (52,3)	93 (28,9)	2,70 (1,95; 3,73)	0,23 (0,16; 0,31)
Zmniejszenie apetytu	3.- 4. Stopień	10 (3,0)	3 (0,9)	3,31 (0,90; 12,15)	0,02 (-0,00; 0,04)
	wszystkie	156 (47,1)	114 (35,4)	1,63 (1,19; 2,23)	0,12 (0,04; 0,19)
Erytrodyze- stezja dłoniowo- podeszwowa	3.- 4. Stopień	27 (8,2)	3 (0,9)	9,44 (2,84; 31,45)	0,07 (0,04; 0,10)
	wszystkie	142 (42,9)	19 (5,9)	11,98 (7,18; 19,99)	0,37 (0,31; 0,43)
Wymioty	3.- 4. Stopień	7 (2,1)	3 (0,9)	2,30 (0,59; 8,96)	0,01 (-0,01; 0,03)

Zdarzenie niepożądane		Kabozantynib, N= 331 n (%)	Ewerolimus, N= 322 n (%)	OR/ Peto OR [95% CI]	RD [95% CI]
	wszystkie	113 (34,1)	47 (14,6)	3,03 (2,07; 4,45)	0,20 (0,13; 0,26)
Zmniejszenie masy ciała	3.- 4. Stopień	9 (2,7)	0 (0)	Peto OR= 7;37 (1;98; 27;44)	0,03 (0,01; 0,05)
	wszystkie	114 (34,4)	42 (13,0)	3,50 (2,36; 5,20)	0,21 (0,15; 0,28)
Zaparcia	3.- 4. Stopień	1 (0,3)	1 (0,3)	Peto OR= 0,97 (0,06; 15,58)	-0,00 (-0,01; 0,01)
	wszystkie	90 (27,2)	65 (20,2)	1,48 (1,03; 2,13)	0,07 (0,01; 0,13)
Zaburzenia smaku	3.- 4. Stopień	0 (0,0)	0 (0,0)	Peto OR niemożliwy do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)
	wszystkie	80 (24,2)	30 (9,3)	3,10 (1,97; 4,88)	0,15 (0,09; 0,20)
Niedoczyn- ność tarczycy	3.- 4. Stopień	0 (0,0)	1 (0,3)	Peto OR= 0;13 (0;00; 6;63)	-0,00 (-0,01; 0,01)
	wszystkie	76 (23,0)	2 (0,6)	47,69 (11,60; 196,03)	0,22 (0,18; 0,27)
Nadciśnienie	3.- 4. Stopień	49 (14,8)	12 (3,7)	4,49 (2,34; 8,61)	0,11 (0,07; 0,15)
	wszystkie	122 (36,9)	26 (8,1)	6,65 (4,20; 10,52)	0,29 (0,23; 0,35)
Chrypka	3.- 4. Stopień	2 (0,6)	0 (0,0)	Peto OR= 7;21 (0;45; 115;59)	0,01 (-0,00; 0,02)
	wszystkie	70 (21,1)	16 (5,0)	5,13 (2,91; 9,05)	0,16 (0,11; 0,21)
Kaszel	3.- 4. Stopień	1 (0,3)	3 (0,9)	0,32 (0,03; 3,11)	-0,01 (-0,02; 0,01)
	wszystkie	68 (20,5)	110 (34,2)	0,50 (0,35; 0,71)	-0,14 (-0,20; -0,07)
Zapalenie jamy ustnej	3.- 4. Stopień	8 (2,4)	7 (2,2)	1,11 (0,40; 3,11)	0,00 (-0,02; 0,03)
	wszystkie	73 (22,1)	78 (24,2)	0,89 (0,62; 1,27)	-0,02 (-0,09; 0,04)
Zapalenie błon śluzowych	3.- 4. Stopień	5 (1,5)	11 (3,4)	0,43 (0,15; 1,26)	-0,02 (-0,04; 0,00)
	wszystkie	65 (19,6)	75 (23,3)	0,80 (0,55; 1,17)	-0,04 (-0,10; 0,03)
Duszności	3.- 4. Stopień	10 (3,0)	14 (4,3)	0,69 (0,30; 1,57)	-0,01 (-0,04; 0,02)
	wszystkie	66 (19,9)	96 (29,8)	0,59 (0,41; 0,84)	-0,10 (-0,16; -0,03)
Anemia	3.- 4. Stopień	19 (5,7)	53 (16,5)	0,31 (0,18; 0,54)	-0,11 (-0,15; -0,06)
	wszystkie	61 (18,4)	126 (39,1)	0,35 (0,25; 0,50)	-0,21 (-0,27; -0,14)
Obrzęk obwodowy	3.- 4. Stopień	0 (0,0)	6 (1,9)	Peto OR= 0;13 (0;03; 0;65)	-0,02 (-0,03; -0,00)
	wszystkie	39 (11,8)	76 (23,6)	0,43 (0,28; 0,66)	-0,12 (-0,18; -0,06)
Wysypka	3.- 4. Stopień	2 (0,6)	2 (0,6)	0,97 (0,14; 6,95)	-0,00 (-0,01; 0,01)
	wszystkie	54 (16,3)	94 (29,2)	0,47 (0,32; 0,69)	-0,13 (-0,19; -0,07)

Źródło: OT.4351.11.2017

Procopido 2018

Redukcję dawki, z powodu wystąpienia AEs zastosowano u 40 (42%) pacjentów. Tylko 5 (5%) pacjentów nie kontynuowało terapii z powodu wystąpienia AEs (zatorowość płucna, ciężkie krwawienie z przewodu pokarmowego, biegunka i zmęczenie). Jakiegokolwiek AEs odnotowano u 94% osób, w tym u 36% w stopniu 3 lub 4. Wśród naczęstszych AEs w jakimkolwiek stopniu wystąpiły: astenia (42%), biegunka (38%), zespół ręka–stopa (30%), zapalenie błony śluzowej (26%), nudności (21%) i nadciśnienie (21%). W stopniu 3 lub 4 najczęściej występowały: biegunka (7%), astenia (7%) i nadciśnienie (5%). Zgon z jakiegokolwiek przyczyny wystąpił u 32 pacjentów (33%).

Tabela 24. Zdarzenia niepożądane - Procopido 2018

Zs zdarzenie niepożądane AEs	Ogółem n (%)	W stopniu 3 lub 4 n (%)
Wszystkie	90 (94)	35 (36)
Astenia	40 (42)	7 (7)
Biegunka	37 (38)	7 (7)
Zespół ręka-stopa	29 (30)	2 (2)
Zapalenie błony śluzowej	25 (26)	3 (3)
Nudności	21 (21)	1 (1)
Nadciśnienie	20 (21)	5 (5)
Niedoczynność tarczycy	20 (21)	1 (1)
Inne objawy ze strony układu pokarmowego	10 (10)	0
Wymioty	8 (8)	1 (1)
Spadek apetytu	8 (8)	0
Reakcje skórne	8 (8)	0
Zator płucny	4(4)	4 (4)
Zapalenie płuc	2 (2)	2 (2)
Krwawienie	2 (2)	1 (1)
Ból stawów	2 (2)	0
Inne	10 (10)	2 (2)
Zwiększona aktywność aminotransferazy	17 (18)	2 (2)
Anemia	11 (11)	0
Leukopenia	7 (7)	1 (1)
Hipomagnezemia	2 (2)	1 (1)
Trombocytopenia	3 (3)	0
Hipokaliemia	1 (1)	1 (1)
Hipokalcemia	1 (1)	1 (1)
Białkomocz	1 (1)	1 (1)

Bodnar 2019

Ogólna częstość występowania zdarzeń niepożądanych niezależnie od związku przyczynowego wyniosła 100%. Zdarzenia niepożądane 3 i 4 stopnia wystąpiły w 49% przypadków (56/115 pacjentów), wśród najczęstszych stwierdzono: zmęczenie (23%), erytrodyzestezię dłoniowo-podeszwową (12%), biegunkę (10%), nadciśnienie (5%) oraz toksyczne uszkodzenie wątroby (5%). Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi dowolnego stopnia były: zmęczenie (74%), niedoczynność tarczycy (67%), biegunka (61%), zmniejszenie apetytu (58%), toksyczne uszkodzenie wątroby (59%), utarta wagi (43%), erytrodestezja dłoniowo-podeszwowa (45%), nadciśnienie (44%), zapalenie jamy ustnej (42%), anemia (33%), wysypka (29%) oraz nudności (22%). Zdarzenia niepożądane uznane były za możliwe do opanowania. Nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem. Redukcję dawki, z powodu wystąpienia działań niepożądanych zastosowano u 79 pacjentów (69%). U większości z nich, tj. 68 pacjentów (59%) zmniejszono dawkę początkową z 60 do 40 mg. Tylko 5 (4%) pacjentów przerwało leczenie z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Zestawienie zdarzeń niepożądanych, jakie wystąpiły u pacjentów w ramach przeprowadzonego badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Zdarzenia niepożądane – badanie Bodnar 2019

Zdarzenia niepożądane AEs	Ogółem n (%)	W stopniu 3 lub 4 n (%)
Wszystkie	115 (100)	56 (49)
Biegunka	70 (61)	11 (10)
Zmęczenie	85 (74)	26 (23)
Nudności	26 (22)	0
Wymioty	8 (7)	0
Zmniejszenie apetytu	66 (58)	2 (2)
Wysypka	50 (43)	5 (4)
Erytrodystezja dłoniowo-podeszwowa	33 (29)	14 (12)
Nadciśnienie	52 (45)	6 (5)
Zapalenie jamy ustnej	48 (42)	2 (2)
Zapalenie płuc	5 (5)	1 (1)
Niedoczynność tarczycy	77 (67)	0
Zwiększona aktywność aminotransferaz wątrobowych	68 (59)	6 (5)
Anemia	38 (33)	4 (3)
Leukopenia	20 (17)	2 (2)
Neutropenia	21 (18)	2 (2)
Limfopenia	14 (12)	1 (1)
Trombocytopenia	24 (21)	1 (1)
Hiperglikemia	36 (31)	0
Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	38 (33)	0

6.2.3 Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Cabometyx

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Cabometyx działaniami występującymi bardzo często ($\geq 1/10$) są:

Tabela 26. Działania niepożądane leku (ang. ADRs) zgłaszane w związku z zastosowaniem kabozantynibu u pacjentów z zaawansowanym RCC wg ChPL Cabometyx

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	ADRs zgłaszane bardzo często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	niedokrwistość, limfopenia, neutropenia, małopłytkowość
Zaburzenia endokrynologiczne	niedoczynność tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	odwodnienie, zmniejszenie łaknienia, hiperglikemia, hipoglikemia, hipofosfatemia, hipoalbuminemia, hipomagnezemia, hiponatremia, hipokaliemia, hiperkaliemia, hipokalcemia, hiperbilirubinemia
Zaburzenia układu nerwowego	obwodowa neuropatia czuciowa, zaburzenie smaku, ból głowy, zawroty głowy
Zaburzenia naczyniowe	nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	dysfonia, duszność, kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, nudności, wymioty, zapalenie jamy ustnej, zaparcie, ból brzucha, niestrawność, ból w jamie ustnej, suchość błon śluzowych jamy ustnej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, trądzikopodobne zapalenie skóry, wysypka, wysypka grudkowoplamista, suchość skóry, łysienie, zmiana koloru włosów
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból kończyn, skurcze mięśni, bóle stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	białkomocz
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie, zapalenie błon śluzowych, astenia
Badania diagnostyczne	zmniejszenie masy ciała, zwiększenie aktywności AIAT, AspAT i ALP w surowicy, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny, zwiększenie stężenia triglicerydów, zmniejszenie liczby białych krwinek, zwiększenie aktywności GGT, zwiększenie aktywności amylazy, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, zwiększenie aktywności lipazy

Dnia 23.10.2019 r. przeprowadzono wyszukiwanie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa, na stronach internetowych URPL, EMA oraz FDA.

Nie zidentyfikowano ostrzeżeń innych niż zawarte w ChPL Cabometyx.

7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy zlecenie MZ dotyczy raka nerki w ramach III i kolejnych linii leczenia. Zgodnie z ChPL lek Cabometyx w monoterapii jest zarejestrowany do stosowania w zaawansowanym raku nerkowokomórkowym u nieleczonych wcześniej dorosłych pacjentów oraz u dorosłych pacjentów, u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF).

Zgodnie z informacją przedstawioną przez EMA, w zaawansowanym raku nerki Cabometyx wydłuża czas przeżycia wcześniej leczonych pacjentów bez nasilenia się choroby. Skutki uboczne stosowania leku Cabometyx są podobne do innych inhibitorów kinazy tyrozynowej i uważa się je za możliwe do opanowania. Europejska Agencja Leków zdecydowała zatem, że korzyści płynące ze stosowania produktu Cabometyx przewyższają ryzyko, i może zostać dopuszczony do stosowania w UE.

8. Konkurencyjność cenowa

Zidentyfikowano produkt leczniczy Cometriq (kabozantynib) w postaci kapsułek twardych, zarejestrowany w leczeniu pacjentów dorosłych z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy. W ChPL Cabometyx zaznaczono, że produkty lecznicze Cabometyx w tabletkach i Cometriq w kapsułkach nie są równoważne biologicznie i nie należy ich stosować zamiennie. Podmiotem odpowiedzialnym dla obu produktów leczniczych jest Ipsen Pharma.

Poniżej zamieszczono dane o kosztach wnioskowanej technologii (zgodnie z art. 47 e ust. 1 pkt 12 ustawy o świadczeniach), tj. wartościach netto wnioskowanych terapii albo cykli leczenia wskazanych we wnioskach świadczeniodawców.

Tabela 27. Koszty technologii wnioskowanej zgodnie ze zleceniem MZ [zł]

Nr zlecenia	Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	Opakowanie	Koszt netto wnioskowanej terapii albo cykli leczenia	Koszt brutto (netto + 8% VAT) wnioskowanej terapii albo cykli leczenia
PLD.46434.5096.2019.3.AB	3 miesiące	3 opakowania po 30 tabletek 60 mg	████████	████████
PLD.46434.5369.5369.2019.3.AK	3 miesiące	90 tabletek 60 mg (3 op.)	████████	████████
PLD.46434.5874.2019.AK	3 miesiące	90 tabletek 40 mg (3 op.)	████████	████████
PLD.46434.5871.2019.AK	3 miesiące	90 tabletek 20 mg (3 op.)	████████	████████

Zgodnie ze złożonymi wnioskami koszt 3-miesięcznej terapii lekiem Cabometyx 60 mg (3 opakowania po 30 tabletek) wyniesie ██████████ zł brutto, a koszt 3-miesięcznej terapii lekiem Cabometyx 40 i 20 mg (3 opakowania po 30 tabletek dla każdej dawki) ██████████ zł brutto. Jeśli tab. 40 i 20 mg miałyby być stosowane łącznie w celu uzyskania dawek dziennych od 20 do 60 mg to koszt 3-miesięcznej terapii wyniósłby od ██████████ do ██████████ zł brutto.

Na podstawie wytycznych klinicznych stwierdzono, że komparatorami dla kabozantynibu we wnioskowanym wskazaniu będzie stosowanie ewerolimusu lub aksytynibu. Na podstawie ChPL określono dzienną dawkę kabozantynibu na 60 mg dziennie a aksytynibu i ewerolimusu na 10 mg dziennie. W tabeli poniżej zaprezentowano oszacowanie kosztów 90-dniowej terapii na podstawie aktualnej listy leków refundowanych. W przypadku ewerolimusu do obliczeń wykorzystano cenę najtańszego refundowanego leku, tj. Everolimus Stada.

Tabela 28. Porównanie kosztów 90-dniowej terapii wnioskowanym lekiem i komparatorami [zł]

Kabozantynib – koszty na podstawie wniosków (w zależności od dawki dziennej)	Kabozantynib – koszty na podstawie listy refundacyjnej (w zależności od dawki dziennej)	Ewerolimus	Aksytynib
60 mg: ██████████ 20-60 mg: ██████████	20 mg: 47 900,16* 40 i 60 mg: 95 800,32	15 445,08	58 174,20

* Koszt opakowania leku Cabometyx jest stały, tj. nie zależy od dawki. Niższy koszt terapii 20 mg wynika z mechanizmu grupy limitowej.

Na podstawie aktualnej listy refundacyjnej można oszacować, że koszty 90-dniowej terapii kabozantynibem wynoszą 47 900,16 zł dla dawki dziennej 20 mg, 95 800,32 zł dla dawek 40 i 60 mg, ewerolimusem 15 445,08 zł a aksytynibem 58 174,20 zł. Brak danych na temat rzeczywistych kosztów porównywanych leków.

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

W opinii prof. Macieja Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, liczebność populacji z ocenianym wskazaniem wynosi około 200 chorych rocznie. Poniżej zaprezentowano koszty 90-dniowej terapii dla tej wielkości populacji.

Tabela 29. Porównanie kosztów 90-dniowej terapii wnioskowanym lekiem i komparatorami dla 200 pacjentów [mln zł]

Kabozantynib – koszty na podstawie wniosku (w zależności od dawki dziennej)	Kabozantynib – koszty na podstawie listy refundacyjnej (w zależności od dawki dziennej)	Ewerolimus	Aksytynib
60 mg: ██████████ 20-60 mg: ██████████	20 mg: 9,58* 40 i 60 mg: 19,16	3,09	11,63

* Koszt opakowania leku Cabometyx jest stały, tj. nie zależy od dawki. Niższy koszt terapii 20 mg wynika z mechanizmu grupy limitowej.

Koszty 90-dniowej terapii kabozantynibem dla 200 pacjentów na podstawie złożonych wniosków wynoszą ██████████ dla dawki dziennej 60 mg i ██████████, jeśli tab. 40 i 20 mg miałyby być stosowane łącznie w celu uzyskania dawek dziennych od 20 do 60 mg. Na podstawie aktualnej listy refundacyjnej można oszacować, że koszty 90-dniowej terapii kabozantynibem dla 200 pacjentów wynoszą 9,58 mln zł dla dawki dziennej 20 mg, 19,16 mln zł dla dawek 40 i 60 mg, ewerolimusem 3,09 mln zł a aksytynibem 11,63 mln zł. Brak danych na temat rzeczywistych kosztów porównywanych leków.

10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W dniu 21.10.2019 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej w wytycznych praktyki klinicznej.

W tym celu przeszukano następujące źródła:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK);
- Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO);
- Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTU);
- European Society for Medical Oncology (ESMO);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN);
- Spanish Society for Medical Oncology (SEOM);
- Kidney Cancer Association (KCA);
- International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC).

Do opracowania włączono rekomendacje dotyczące leczenia raka nerki w stadium zaawansowanym. Odnaleziono 5 wytycznych praktyki klinicznej: wytyczne europejskie ESMO 2019 (ang. *European Society for Medical Oncology*), wytyczne amerykańskie NCCN 2019 (ang. *National Comprehensive Cancer Network*), wytyczne hiszpańskie SEOM 2017 (ang. *Spanish Society for Medical Oncology*) oraz wytyczne polskie: PTU 2019 (Polskiego Towarzystwa Urologicznego) oraz PTOK 2013 (Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej).

Odnalezione wytyczne (za wyjątkiem PTOK 2013, które zostały opublikowane przed wprowadzeniem kabozantynibu na rynek polski) wymieniają kabozantynib jako jedną z możliwych opcji do zastosowania w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego. W wytycznych ESMO 2019 wskazano, że u pacjentów leczonych uprzednio jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej oraz niwolumabem zalecane jest stosowanie kabozantynibu (poziom dowodów: IV; stopień rekomendacji B). W przypadku braku możliwości jego zastosowania zalecany jest aksytynib (poziom dowodów: II; stopień rekomendacji B) lub ewerolimus (poziom dowodów: V; stopień rekomendacji: C). W rekomendacjach NCCN 2019 u pacjentów w IV stadium zaawansowania jasnokomórkowego nerki w przypadku progresji choroby po I linii leczenia lub u pacjentów po nawrocie choroby kabozantynib został wskazany jako preferowana opcja leczenia (kategoria 1), zaś wskazane przez Analityków Agencji możliwe do zastosowania w omawianym przypadku komparatory (ewerolimus, aksytynib), opisane zostały jako inne rekomendowane technologie (kategoria 1). W przypadku wytycznych hiszpańskich SEOM 2017 kabozantynib rekomendowany jest w II i kolejnych liniach leczenia u pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, wcześniej leczonych lekami wpływającymi na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego. Kabozantynib uzyskał ponadto pozytywną rekomendację Polskiego Towarzystwa Urologicznego (2019)

Tabela 30. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok	Zalecane postępowanie terapeutyczne
Rekomendacje polskie	
PTU 2019 (Polska)	<p><u>Zalecenia Polskiego Towarzystwa Urologicznego dotyczące leczenia raka nerki na podstawie wytycznych EAU 2018</u></p> <p>Pacjenci z zaawansowanym/przerzutowym rakiem nerki</p> <p>Leczenie tych chorych ma charakter multidyscyplinarny i wielokierunkowy.</p> <p>Jednym z elementów postępowania terapeutycznego u chorych na zaawansowanego raka nerki może być cytoredukcyjna nefrektomia, którą można rozważyć u pacjentów w dobrym stanie ogólnym, kwalifikujących się do zabiegu operacyjnego.</p> <p>Istotnym elementem leczenia tych chorych jest immunoterapia wykorzystująca między innymi ipilimumab, niwolumab, interferon alfa, bewacyzumab oraz interleukinę 2. Ważną rolę odgrywają również terapie celowane z inhibitorami kinazy tyrozynowej (sorafenib, sunitinib, pazopan b, axitinib, cabozantinib, lenvatinib, tivozanib) oraz inhibitory mTOR (temsirolimus, ewerolimus).</p> <p>Stosowane terapie systemowe mogą być ze sobą łączone, a odpowiednie leczenie dobiera się dzięki modelowi The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC).</p>

Organizacja, rok	Zalecane postępowanie terapeutyczne
	<p>Źródło finansowania: nie wskazano</p> <p>Metodyka: opinie ekspertów, przegląd wytycznych</p> <p>Siła dowodów: nie wskazano</p>
<p>PTOK 2013 (Polska)</p>	<p>Wytyczne dotyczące terapii systemowej raka nerkowokomórkowego (RNK)</p> <p>II lub III linia leczenia raka jasnokomórkowego po niepowodzeniu immunoterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Po niepowodzeniu immunoterapii cytokinami obecnie w leczeniu chorych na zaawansowanego RCC, wykorzystuje się sorafenib, pazopanib oraz aksytynib. • Po niepowodzeniu terapii inhibitorami kinaz tyrozynowych: <ul style="list-style-type: none"> ○ ewerolimus – 10 mg p.o. raz na dobę; w badaniu III fazy po niepowodzeniu leczenia sunitynibem i/lub sorafenibem, ewerolimus znacząco wydłużył czas przeżycia wolnego od progresji (zmniejszenie ryzyka względnego o 67%) w porównaniu z placebo, jednak nie odnotowano istotnego wpływu na czas przeżycia całkowitego; ○ aksytyn b. <p>Sekwencyjne stosowanie inhibitorów kinaz tyrozynowych innych niż aksytynib (np. sorafenib po wcześniejszym leczeniu sunityn b) nie jest elementem standardowej praktyki klinicznej.</p> <p>Postępowanie w przypadku nawrotów</p> <p>U chorych z nawrotem miejscowym, który występuje rzadko (ok.3%), najefektywniejszą metodą leczenia jest zabieg operacyjny. U chorych, których nie można poddać operacji, podejmuje się próbę zastosowania paliatywnego leczenia systemowego.</p> <p>Źródło finansowania: nie wskazano</p> <p>Metodyka: nie wskazano</p> <p>Siła dowodów: nie wskazano</p>
Rekomendacje zagraniczne	
<p>ESMO 2019 (Europa)</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia pacjentów z nerkowokomórkowym rakiem nerki (ang. renal cell carcinoma)</p> <p>Zalecenia dotyczące III linii leczenia raka jasnokomórkowego nerki, ccRCC (ang. clear cell renal cell carcinoma)</p> <p>Po niepowodzeniu II linii leczenia, tam gdzie jest to możliwe rekomendowane jest uczestnictwo pacjenta w badaniu klinicznym. Bazując na wyn kach ostatnich badań, można wskazać następujące zalecenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ u pacjentów leczonych dotychczas dwoma inhibitorami kinazy tyrozynowej, rekomendowane jest zastosowanie niwolumabu lub kabozantynibu (poziom dowodów: I; stopień rekomendacji: A). Jeśli żadna z powyższych opcji nie jest dostępna, akceptowalną opcją jest podanie ewerolimusu (poziom dowodów: V; stopień rekomendacji: C) ○ u pacjentów leczonych uprzednio jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej oraz niwolumabem, rekomendowane jest zastosowanie kabozantynibu, jeśli jest on dostępny (poziom dowodów: IV; stopień rekomendacji: B). W przypadku braku kabozatynibu można zastosować aksytynib (poziom dowodów: II; stopień rekomendacji: B) lub ewerolimus (poziom dowodów: V; stopień rekomendacji: C) ○ u pacjentów leczonych uprzednio jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej oraz kabozantynibem, rekomendowane jest zastosowanie niwolumabu (poziom dowodów: II; stopień rekomendacji: B). Również w tym przypadku akceptowalne jest rozpoczęcie terapii ewerolimusem lub aksytyn b) (poziom dowodów: V; stopień rekomendacji: C) ○ sorafenib wykazał aktywność w przypadku pacjentów leczonych uprzednio lekiem wpływającym na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego oraz selektywnym inhibitorem kinazy mTOR. Dodatkowo w takiej sytuacji klinicznej możliwe jest zastosowanie niwolumabu lub kabozatyn bu. Ostatecznie można zastanowić się nad podaniem innego inhibitora kinazy tyrozynowej lub próbą ponownego leczenia inhibitorem kinazy tyrozynowej, który był już wcześniej zastosowany u danego pacjenta (poziom dowodów: V; stopień rekomendacji: C). <p>Źródło finansowania: nie wskazano (autorzy biorący udział w przygotowaniu wytycznych zgłosili potencjalne konfl kty interesów).</p> <p>Metodyka: przegląd literatury.</p> <p>Siła dowodów:</p> <p>Poziom dowodów</p> <p>I –dowody pochodzą z co najmniej jednego dużego, randomizowanego badania kontrolowanego, o dobrej jakości metodologicznej lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań klinicznych bez heterogeniczności</p> <p>II –małe randomizowane badania lub większe badania randomizowane z podejrzeniem lub metaanaliza takich badań lub metaanaliza badań o dużej heterogeniczności</p> <p>III –prospektywne badania kohortowe</p> <p>IV –retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</p>

Organizacja, rok	Zalecane postępowanie terapeutyczne
	<p>V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów</p> <p>Stopień rekomendacji</p> <p>A – silne dowody świadczące o skuteczności i bezpieczeństwie ocenianego postępowania wraz ze znacznymi korzyściami klinicznymi – postępowanie silnie rekomendowane;</p> <p>B – silne lub umiarkowane dowody świadczące o skuteczności i bezpieczeństwie ocenianego postępowania, nie mniej jednak, z ograniczoną korzyścią kliniczną – postępowanie generalnie rekomendowane;</p> <p>C – niewystarczające dowody do określenia skuteczności i bezpieczeństwa ocenianego postępowania lub też dowody wskazują na korzyści nieprzewyższające ryzyka lub negatywnych skutków stosowania ocenianego postępowania – postępowanie opcjonalne;</p> <p>D – umiarkowane dowody zaprzeczające skuteczności i bezpieczeństwu ocenianego postępowania lub umiarkowane dowody świadczące o efektach odwrotnych do oczekiwanych – generalnie postępowanie takie nie jest rekomendowane;</p> <p>E – silne dowody zaprzeczające skuteczności i bezpieczeństwu ocenianego postępowania lub silne dowody świadczące o efektach zdrowotnych odwrotnych do oczekiwanych – postępowanie takie nigdy nie będzie rekomendowane.</p>
<p>NCCN 2019 (Ameryka)</p>	<p>Wytyczne dotyczące zaleceń w leczeniu raka nerki</p> <p>U pacjentów z dominującą komponentą jasnokomórkowego raka nerki w IV stadium zaawansowania w przypadku progresji choroby po I linii leczenia lub u pacjentów po nawrocie choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia preferowana: <ul style="list-style-type: none"> ○ kabozantynib (kategoria 1, preferowany), ○ niwolumab (kategoria 1, preferowany), ○ ipilimumab + niwolumab (kategoria 2A), • inne technologie rekomendowane: <ul style="list-style-type: none"> ○ aksytynib (kategoria 1), ○ lenwatynib + ewerolimus (kategoria 1), ○ aksytynib + pembrolizumab (kategoria 2A), ○ ewerolimus (kategoria 2A), ○ pazopanib (kategoria 2A), ○ sunitynib (kategoria 2A), ○ aksytynib + awelumab (kategoria 3), • użyteczne w szczególnych sytuacjach: <ul style="list-style-type: none"> ○ bewacyzumab lub leki biopodobne (kategoria 2B), ○ sorafenib (kategoria 2B), ○ wysokie dawki interleukiny-2 dla wybranych pacjentów (kategoria 2B), ○ temsyrolimus (kategoria 2B). <p>Źródło finansowania: nie wskazano</p> <p>Metodyka: przegląd literatury</p> <p>Siła dowodów:</p> <p>Kategoria 1 – rekomendacja opiera się na dowodach wysokiej jakości (jednolity konsensus NCCN co do tego, że stosowanie danej interwencji jest właściwe);</p> <p>Kategoria 2A – rekomendacja opiera się na dowodach niższej jakości (jednolity konsensus NCCN co do tego, że stosowanie danej interwencji jest właściwe);</p> <p>Kategoria 2B – rekomendacja opiera się na dowodach niższej jakości (konsensus NCCN co do tego, że stosowanie danej interwencji jest właściwe);</p> <p>Kategoria 3 – rekomendacja opiera się na dowodach jakiegokolwiek jakości (duży spór NCCN o to, czy zastosowanie danej interwencji jest właściwe).</p>
<p>SEOM 2017 (Hiszpania)</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia raka nerki</p> <p>Wytyczne wskazują, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeprowadzenie radykalnej nefrektomii jest rekomendowane w stadium zaawansowania raka nerki T2-4 (poziom dowodów: III; stopień rekomendacji: A), • w przypadku pacjentów z grupy wysokiego ryzyka należy rozważyć terapię uzupełniającą sunitynibem prowadzoną przez ponad rok od przeprowadzenia nefrektomii. Niemniej jednak, w dalszym ciągu nie ma wystarczających dowodów, aby postępowanie takie było zalecane jako postępowanie rutynowe (poziom dowodów: II; stopień rekomendacji: C). <p>Wytyczne odnoszą się m.in. do leczenia pacjentów z rakiem nerki w II oraz kolejnych liniach leczenia. W rekomendacji zamieszczono następujące zalecenia:</p>

Organizacja, rok	Zalecane postępowanie terapeutyczne
	<ul style="list-style-type: none"> • niwolumab oraz kabozantynib są rekomendowane do leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki, wcześniej leczonych lekami wpływającymi na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (poziom dowodów: I; stopień rekomendacji: A). Decyzja na temat tego, który z tych leków powinien być zastosowany, powinna być podjęta w oparciu o oczekiwaną toksyczność oraz istniejące przeciwwskazania do stosowania każdego z nich, ze względu na brak danych z randomizowanych badań klinicznych (poziom dowodów: IV; stopień rekomendacji: D); • terapia skojarzona lenwatinib + ewerolimus jest kolejną ważną alternatywą dla pacjentów z zaawansowanym jasnokomórkowym rakiem nerki (poziom dowodów: II; stopień rekomendacji: B); • aksytynib i ewerolimus nie wykazały wydłużenia OS u pacjentów po terapii lekami antyangiogennymi nie powinny być stosowane przed wdrożeniem takiego leczenia. Niemniej mogą one stanowić akceptowalne opcje leczenia po zastosowaniu leków antyangiogennych, pomimo iż nie zostały przebadane w tym zakresie w randomizowanych badaniach klinicznych (poziom dowodów: II; stopień rekomendacji: B). <p>Źródło finansowania: nie wskazano (autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów) Metodyka: przegląd literatury i opinie ekspertów Siła dowodów: Poziom dowodów I – dowody pochodzą z co najmniej jednego dużego, randomizowanego badania kontrolowanego, o dobrej jakości metodologicznej lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań klinicznych bez heterogeniczności II – małe randomizowane badania lub większe badania randomizowane z podejrzeniem błędu systematycznego (badanie o niższej jakości metodologicznej) lub metaanaliza takich badań lub metaanaliza badań o dużej heterogeniczności III – prospektywne badania kohortowe IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów Stopień rekomendacji A – silne dowody świadczące o skuteczności i bezpieczeństwie ocenianego postępowania wraz ze znacznymi korzyściami klinicznymi – postępowanie silnie rekomendowane; B – silne lub umiarkowane dowody świadczące o skuteczności i bezpieczeństwie ocenianego postępowania, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną – postępowanie generalnie rekomendowane; C – niewystarczające dowody do określenia skuteczności i bezpieczeństwa ocenianego postępowania lub też dowody wskazujące na korzyści nieprzewyższające ryzyka lub negatywnych skutków stosowania ocenianego postępowania – postępowanie opcjonalne; D – umiarkowane dowody zaprzeczające skuteczności i bezpieczeństwu ocenianego postępowania lub umiarkowane dowody świadczące o efektach odwrotnych do oczekiwanych – generalnie postępowanie takie nie jest rekomendowane; E – silne dowody zaprzeczające skuteczności i bezpieczeństwu ocenianego postępowania lub silne dowody świadczące o efektach zdrowotnych odwrotnych do oczekiwanych – postępowanie takie nigdy nie będzie rekomendowane.</p>

W tabeli poniżej przedstawiono opinie ekspertów klinicznych odnoszące się do alternatywnych technologii medycznych stosowanych we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 31. Przegląd interwencji stosowanych w ocenianym wskazaniu

Ekspert	Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Dr n. med. Beata Jagielska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	„Obecne zapisy programu lekowego wykluczają stosowanie leczenia 3. linii chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (rak jasnokomórkowy) po wcześniejszym wykorzystaniu inhibitora wielokinazowego (np. sunitynib) w 1. linii leczenia oraz immunoterapii niwolumabem w 2. linii leczenia. Praktycznie jedyną możliwością leczenia jest stosowanie paliatywnej radioterapii w przypadku wskazań oraz tzw. najlepszej opieki objawowej.”	„W przypadku, w której wyczerpano u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych możliwe jest do wdrożenia wyłącznie leczenie paliatywne – najlepsze leczenie wspomagające”.
Najtańsze technologie medyczne stosowane we wnioskowanym wskazaniu	„Leczenie objawowe”	„Leczenie objawowe – prowadzone w warunkach domowych”.
Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	„Kabozantynib lub ewerolimus”	„(...) leczenie kabozantynibem jest możliwe w sytuacji udokumentowanego niepowodzenia wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) stosowanej jako jedyne leczenie albo jako leczenie poprzedzone wcześniejszą immunoterapią cytokiną. (...) jedyne skuteczne leczenie jest to to leczenie kabozantynibem. Zgodnie z kryteriami włączenia dot programu lekowego nie jest możliwe leczenie w III linii po leczeniu sunitynibem w I linii i nivolumabem w II linii”.
Technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce, we wnioskowanym wskazaniu	„Wytyczne ESMO (European Society of Medical Oncology Guidelines – Urogenital Cancers) wskazują na możliwość zastosowania kabozantynibu w ramach 3. linii leczenia chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (rak jasnokomórkowy) po wcześniejszym wykorzystaniu inhibitora wielokinazowego (np. sunitynib) i immunoterapii niwolumabem. Alternatywnymi metodami jest – według wytycznych ESMO – stosowanie aksytynibu lub ewerolimus.”	„Zgodnie z zaleceniami ESMO (...) po leczeniu w I linii TKI oraz w drugiej nivolumabem zasadne jest wdrożenie w III linii leczenia kabozantynibem”

11. Piśmiennictwo

- EAU 2019** The European Association of Urology (EAU) Renal Cell Cancer (RCC) Guidelines, <https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/> (dostęp na dzień 7.10.2019)
- SEOM 2017** Gelardo E. et al., SEOM clinical guideline for treatment of kidney cancer (2017), Clin. Transl. Oncol (2018) 20:47-56
- PTOK 2013** Stelmach A, Potemski P (red.), Nowotwory układu moczowo-płciowego [w:] Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r.
- NCCN 2020** National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology. Kidney Cancer, version 2.20, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf (dostęp na dzień 7.10.2019)
- ESMO 2019** Renal cel carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology 27(Supplement5): v58–v68,2016 <https://www.esmo.org/Guidelines/Genitourinary-Cancers/Renal-Cell-Carcinoma> (dostęp na dzień 7.10.2019)
- PTU 2019** Raport „Nowotwór złośliwy nerki – rekomendacje w zakresie kompleksowej opieki nad pacjentem” [http://www.pturol.org.pl/Image/files/Raport-nowotwo%CC%81r-nerki%20\(1\).pdf](http://www.pturol.org.pl/Image/files/Raport-nowotwo%CC%81r-nerki%20(1).pdf)
- Powles 2018** Powles T., Motzer R.J., et al. Outcomes based on prior therapy in the phase 3 METEOR trial of cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma, British Journal of Cancer (2018) 119:663–669.
- Cella 2013** Cella D, Escudier B, Rini B, Chen C, Bhattacharyya H, Tarazi J, Rosbrook B, Kim S, Motzer R. Patient-reported outcomes for axitinib vs sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: phase III (AXIS) trial. Br J Cancer. 2013 Apr 30;108(8):1571-8
- Cella 2018** Cella D., Escudier B, et al. Quality of Life Outcomes for Cabozantinib Versus Everolimus in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: METEOR Phase III Randomized Trial, Journal of Clinical Oncology, 2018, 36(8): 757-768.
- Choueiri 2016** Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a 41 randomized, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2016 Jul;17(7):917-27.
- Procopio 2018** Procopio G. et al. Safety and efficacy of Cabozantinib in metastatic renal cell carcinoma: real world data from an Italian Managed Access Program (MAP), Clin Genitourin Cancer. 2018 Aug;16(4)
- Bodnar 2019** Bodnar L. et al., Real-world Experience of Cabozantinib as Second- or Subsequent Line Treatment in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: Data From the Polish Managed Access Program., Clin Genitourin Cancer. 2019 Jun;17(3)
- ChPL Cabometyx** Charakterystyka Produktu Leczniczego Cabometyx, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180508140931/aux_140931_pl.pdf (dostęp na dzień 30.10.2019)
- OT.4351.11.2017** AWA Cabobetyx w ramach programu lekowego « Leczenie raka nerki (ICD-10: C 64) »
- OT.422.60.2019** Afinitor (ewerolimus) we wskazaniu: jasnokomórkowy rak nerki w stadium rozsiewu w III i kolejnej linii leczenia (ICD-10: C64). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych
- Szczeklik 2017** Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2017

12. Załączniki

13.1 Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 32. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 22.10.2019 r.)

#20	Search (((((((Cometriq OR XL 184 OR XL184 cpd OR XL-184 OR BMS 907351 OR BMS907351 OR BMS-907351)) OR "cabozantinib" [Supplementary Concept])) AND (((AG\$013736 or Inlyta) OR "Axitinib"[Mesh])) OR (((Cometriq OR XL 184 OR XL184 cpd OR XL-184 OR BMS 907351 OR BMS907351 OR BMS-907351) OR "cabozantinib" [Supplementary Concept])) AND (((SDZ\$RAD OR 40-O-(2-hydroxyethyl) rapamycin OR RAD\$001 OR afinitor OR Certican) OR "Everolimus"[Mesh])) AND (((("Kidney Neoplasms"[Mesh]) OR ((("Neoplasm\$, Kidney"[Title/Abstract] OR „Renal Neoplasm\$"[Title/Abstract] OR „Cancer of Kidney"[Title/Abstract] OR „Kidney Cancers"[Title/Abstract] OR „Renal Cancer\$"[Title/Abstract] OR „Renal Cancers"[Title/Abstract] OR „Cancer of the Kidney"[Title/Abstract])))) OR ((„Carcinoma, Renal Cell"[Mesh]) OR (((„Adenocarcinoma Of Kidney\$"[Title/Abstract] OR „Adenocarcinoma\$, Renal"[Title/Abstract] OR „Adenocarcinoma\$, Renal Cell"[Title/Abstract] OR „Cancer\$, Renal Cell"[Title/Abstract] OR „Carcinoma, Collecting Duct"[Title/Abstract] OR „Carcinoma, Collecting Duct (Kidney)"[Title/Abstract] OR „Carcinoma\$, Hypernephroid"[Title/Abstract] OR „Carcinoma\$, Nephroid"[Title/Abstract] OR „Carcinomas, Collecting Duct"[Title/Abstract] OR „Carcinomas, Collecting Duct (Kidney)"[Title/Abstract] OR „Carcinomas, Renal Cell"[Title/Abstract] OR „Chromophil* Renal Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR „Clear Cell Renal Carcinoma"[Title/Abstract] OR „Clear Cell Renal Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR „Collecting Duct Carcinoma"[Title/Abstract] OR „Collecting Duct Carcinoma (Kidney)"[Title/Abstract] OR „Collecting Duct Carcinoma of the Kidney"[Title/Abstract] OR „Collecting Duct Carcinomas"[Title/Abstract] OR „Collecting Duct Carcinomas (Kidney)"[Title/Abstract] OR „Grawitz Tumor"[Title/Abstract] OR „Hypernephroid Carcinom\$"[Title/Abstract] OR „Hypernephroid Carcinoma Of"[Title/Abstract] OR „Nephroid Carcinoma\$"[Title/Abstract] OR „Papillary Renal Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR „Renal Adenocarcinoma\$"[Title/Abstract] OR „Renal Cell Adenocarcinoma\$"[Title/Abstract] OR „Renal Cell Cancers\$"[Title/Abstract] OR „Renal Cell Carcinoma\$"[Title/Abstract] OR „Renal Cell Carcinoma, Papillary"[Title/Abstract] OR „Renal Collecting Duct Carcinoma"[Title/Abstract] OR „Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma"[Title/Abstract]))))	101
#19	Search (((((((Cometriq OR XL 184 OR XL184 cpd OR XL-184 OR BMS 907351 OR BMS907351 OR BMS-907351) OR "cabozantinib" [Supplementary Concept])) AND (((AG\$013736 or Inlyta) OR "Axitinib"[Mesh])) OR (((Cometriq OR XL 184 OR XL184 cpd OR XL-184 OR BMS 907351 OR BMS907351 OR BMS-907351) OR "cabozantinib" [Supplementary Concept])) AND (((SDZ\$RAD OR 40-O-(2-hydroxyethyl) rapamycin OR RAD\$001 OR afinitor OR Certican) OR "Everolimus"[Mesh]))	141
#18	Search (((Cometriq OR XL 184 OR XL184 cpd OR XL-184 OR BMS 907351 OR BMS907351 OR BMS-907351) OR "cabozantinib" [Supplementary Concept])) AND (((AG\$013736 or Inlyta) OR "Axitinib"[Mesh])	79
#17	Search (((Cometriq OR XL 184 OR XL184 cpd OR XL-184 OR BMS 907351 OR BMS907351 OR BMS-907351) OR "cabozantinib" [Supplementary Concept])) AND (((SDZ\$RAD OR 40-O-(2-hydroxyethyl) rapamycin OR RAD\$001 OR afinitor OR Certican) OR "Everolimus"[Mesh])	93
#16	Search ((AG\$013736 or Inlyta) OR "Axitinib"[Mesh])	928
#15	Search AG\$013736 or Inlyta	928
#14	Search "Axitin b"[Mesh]	464
#13	Search ((SDZ\$RAD OR 40-O-(2-hydroxyethyl) rapamycin OR RAD\$001 OR afinitor OR Certican) OR "Everolimus"[Mesh])	6993
#12	Search (SDZ\$RAD OR 40-O-(2-hydroxyethyl)-rapamycin OR RAD\$001 OR Afinitor OR Certican)	6993
#11	Search "Everolimus"[Mesh]	4455
#10	Search („cabozantinib" [Supplementary Concept]) OR ((Cometriq OR XL 184 OR XL184 cpd OR XL-184 OR BMS 907351 OR BMS907351 OR BMS-907351 OR))	741
#9	Search (Cometriq OR XL 184 OR XL184 cpd OR XL-184 OR BMS 907351 OR BMS907351 OR BMS-907351 OR)	741
#8	Search „cabozantin b" [Supplementary Concept]	304
#7	Search (((("Kidney Neoplasms"[Mesh]) OR ((("Neoplasm\$, Kidney"[Title/Abstract] OR „Renal Neoplasm\$"[Title/Abstract] OR „Cancer of Kidney"[Title/Abstract] OR „Kidney Cancers"[Title/Abstract] OR „Renal Cancer\$"[Title/Abstract] OR „Renal Cancers"[Title/Abstract] OR „Cancer of the Kidney"[Title/Abstract])))) OR ((„Carcinoma, Renal Cell"[Mesh]) OR (((„Adenocarcinoma Of Kidney\$"[Title/Abstract] OR „Adenocarcinoma\$, Renal"[Title/Abstract] OR „Adenocarcinoma\$, Renal Cell"[Title/Abstract] OR „Cancer\$, Renal Cell"[Title/Abstract] OR „Carcinoma, Collecting Duct"[Title/Abstract] OR „Carcinoma, Collecting Duct (Kidney)"[Title/Abstract] OR „Carcinoma\$, Hypernephroid"[Title/Abstract] OR „Carcinoma\$, Nephroid"[Title/Abstract] OR „Carcinomas, Collecting Duct"[Title/Abstract] OR „Carcinomas, Collecting Duct (Kidney)"[Title/Abstract] OR „Carcinomas, Renal Cell"[Title/Abstract] OR „Chromophil* Renal Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR „Clear Cell Renal Carcinoma"[Title/Abstract] OR	84524

	„Clear Cell Renal Cell Carcinoma”[Title/Abstract] OR „Collecting Duct Carcinoma”[Title/Abstract] OR „Collecting Duct Carcinoma (Kidney)”[Title/Abstract] OR „Collecting Duct Carcinoma of the Kidney”[Title/Abstract] OR „Collecting Duct Carcinomas”[Title/Abstract] OR „Collecting Duct Carcinomas (Kidney)”[Title/Abstract] OR „Grawitz Tumor”[Title/Abstract] OR „Hypernephroid Carcinom\$”[Title/Abstract] OR „Hypernephroma\$”[Title/Abstract] OR „Kidney\$, Adenocarcinoma Of”[Title/Abstract] OR „Nephroid Carcinoma\$”[Title/Abstract] OR „Papillary Renal Cell Carcinoma”[Title/Abstract] OR „Renal Adenocarcinoma\$”[Title/Abstract] OR „Renal Cell Adenocarcinoma\$”[Title/Abstract] OR „Renal Cell Cancer\$”[Title/Abstract] OR „Renal Cell Carcinoma\$”[Title/Abstract] OR „Renal Cell Carcinoma, Papillary”[Title/Abstract] OR „Renal Collecting Duct Carcinoma”[Title/Abstract] OR „Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma”[Title/Abstract]))))	
#6	Search („Carcinoma, Renal Cell”[Mesh]) OR (((„Adenocarcinoma Of Kidney\$”[Title/Abstract] OR „Adenocarcinoma\$, Renal”[Title/Abstract] OR „Adenocarcinoma\$, Renal Cell”[Title/Abstract] OR „Cancer\$, Renal Cell”[Title/Abstract] OR „Carcinoma, Collecting Duct”[Title/Abstract] OR „Carcinoma, Collecting Duct (Kidney)”[Title/Abstract] OR „Carcinoma\$, Hypernephroid”[Title/Abstract] OR „Carcinoma\$, Nephroid”[Title/Abstract] OR „Carcinomas, Collecting Duct”[Title/Abstract] OR „Carcinomas, Collecting Duct (Kidney)”[Title/Abstract] OR „Carcinomas, Renal Cell”[Title/Abstract] OR „Chromophil* Renal Cell Carcinoma”[Title/Abstract] OR „Clear Cell Renal Carcinoma”[Title/Abstract] OR „Clear Cell Renal Cell Carcinoma”[Title/Abstract] OR „Collecting Duct Carcinoma”[Title/Abstract] OR „Collecting Duct Carcinoma (Kidney)”[Title/Abstract] OR „Collecting Duct Carcinomas”[Title/Abstract] OR „Collecting Duct Carcinomas (Kidney)”[Title/Abstract] OR „Grawitz Tumor”[Title/Abstract] OR „Hypernephroid Carcinom\$”[Title/Abstract] OR „Hypernephroma\$”[Title/Abstract] OR „Kidney\$, Adenocarcinoma Of”[Title/Abstract] OR „Nephroid Carcinoma\$”[Title/Abstract] OR „Papillary Renal Cell Carcinoma”[Title/Abstract] OR „Renal Adenocarcinoma\$”[Title/Abstract] OR „Renal Cell Adenocarcinoma\$”[Title/Abstract] OR „Renal Cell Cancer\$”[Title/Abstract] OR „Renal Cell Carcinoma\$”[Title/Abstract] OR „Renal Cell Carcinoma, Papillary”[Title/Abstract] OR „Renal Collecting Duct Carcinoma”[Title/Abstract] OR „Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma”[Title/Abstract]))))	45004
#5	Search ((„Adenocarcinoma Of Kidney\$”[Title/Abstract] OR „Adenocarcinoma\$, Renal”[Title/Abstract] OR „Adenocarcinoma\$, Renal Cell”[Title/Abstract] OR „Cancer\$, Renal Cell”[Title/Abstract] OR „Carcinoma, Collecting Duct”[Title/Abstract] OR „Carcinoma, Collecting Duct (Kidney)”[Title/Abstract] OR „Carcinoma\$, Hypernephroid”[Title/Abstract] OR „Carcinoma\$, Nephroid”[Title/Abstract] OR „Carcinomas, Collecting Duct”[Title/Abstract] OR „Carcinomas, Collecting Duct (Kidney)”[Title/Abstract] OR „Carcinomas, Renal Cell”[Title/Abstract] OR „Chromophil* Renal Cell Carcinoma”[Title/Abstract] OR „Clear Cell Renal Carcinoma”[Title/Abstract] OR „Clear Cell Renal Cell Carcinoma”[Title/Abstract] OR „Collecting Duct Carcinoma”[Title/Abstract] OR „Collecting Duct Carcinoma (Kidney)”[Title/Abstract] OR „Collecting Duct Carcinomas”[Title/Abstract] OR „Collecting Duct Carcinomas (Kidney)”[Title/Abstract] OR „Grawitz Tumor”[Title/Abstract] OR „Hypernephroid Carcinom\$”[Title/Abstract] OR „Hypernephroma\$”[Title/Abstract] OR „Kidney\$, Adenocarcinoma Of”[Title/Abstract] OR „Nephroid Carcinoma\$”[Title/Abstract] OR „Papillary Renal Cell Carcinoma”[Title/Abstract] OR „Renal Adenocarcinoma\$”[Title/Abstract] OR „Renal Cell Adenocarcinoma\$”[Title/Abstract] OR „Renal Cell Cancer\$”[Title/Abstract] OR „Renal Cell Carcinoma\$”[Title/Abstract] OR „Renal Cell Carcinoma, Papillary”[Title/Abstract] OR „Renal Collecting Duct Carcinoma”[Title/Abstract] OR „Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma”[Title/Abstract]))	38352
#4	Search „Carcinoma, Renal Cell”[Mesh]	31820
#3	Search („Kidney Neoplasms”[Mesh]) OR (((„Neoplasm\$, Kidney”[Title/Abstract] OR „Renal Neoplasm\$”[Title/Abstract] OR „Cancer of Kidney”[Title/Abstract] OR „Kidney Cancer\$”[Title/Abstract] OR „Renal Cancer\$”[Title/Abstract] OR „Renal Cancers”[Title/Abstract] OR „Cancer of the Kidney”[Title/Abstract]))))	76100
#2	Search ((„Neoplasm\$, Kidney”[Title/Abstract] OR „Renal Neoplasm\$”[Title/Abstract] OR „Cancer of Kidney”[Title/Abstract] OR „Kidney Cancer\$”[Title/Abstract] OR „Renal Cancer\$”[Title/Abstract] OR „Renal Cancers”[Title/Abstract] OR „Cancer of the Kidney”[Title/Abstract]))	11035
#1	Search „Kidney Neoplasms”[Mesh]	72371

Tabela 33. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 22.10.2019 r.)

1	exp kidney tumor/	123421
2	exp renal cell carcinoma/	9071
3	"Kidney Neoplasm\$".ab,kw,ti.	2218
4	1 or 2 or 3	123637
5	exp cabozantinib/	3041

6	cabozantinib.ab,kw,ti.	1394
7	5 or 6	3169
8	exp everolimus/	25734
9	everolimus.ab,kw,ti.	14549
10	8 or 9	27340
11	exp Axitin b/	4447
12	Axitin b.ab,kw,ti.	1715
13	11 or 12	4539
14	7 and 10	779
15	7 and 13	773
16	14 or 15	1152
17	4 and 16	613

Tabela 34. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 22.10.2019 r.)

#1	MeSH descriptor: [Kidney Neoplasms] explode all trees	1065
#2	(Kidney\$Neoplasm OR Neoplasm\$Kidney OR Renal Neoplasm\$ OR Neoplasm\$Renal OR Renal Cancer OR Cancer of the Kidney OR Cancer\$Kidney OR Kidney Cancer\$ OR Cancer\$, Renal OR Cancer of Kidney):ti,ab,kw	9322
#3	MeSH descriptor: [Carcinoma, Renal Cell] explode all trees	827
#4	(Adenocarcinoma Of Kidney\$ OR Adenocarcinoma\$, Renal OR Adenocarcinoma\$, Renal Cell OR Cancer\$, Renal Cell OR Carcinoma\$, Collecting Duct OR Carcinoma\$, Collecting Duct (Kidney) OR Carcinoma\$, Hypernephroid OR Carcinoma\$, Nephroid OR Carcinomas, Nephroid OR Carcinomas, Renal Cell OR Chromophil Renal Cell Carcinoma OR Chromophobe Renal Cell Carcinoma OR Clear Cell Renal Carcinoma OR Clear Cell Renal Cell Carcinoma OR Collecting Duct Carcinoma\$ OR Collecting Duct Carcinoma\$ (Kidney) OR Collecting Duct Carcinoma of the Kidney OR Grawitz Tumor OR Hypernephroid Carcinoma\$ OR Hypernephroma\$ OR Kidney\$, Adenocarcinoma Of OR Nephroid Carcinoma\$ OR Papillary Renal Cell Carcinoma OR Renal Adenocarcinoma\$ OR Renal Cell Adenocarcinoma\$ OR Renal Cell Cancer\$ OR Renal Cell Carcinoma OR Renal Cell Carcinoma, Papillary OR Renal Cell Carcinomas OR Renal Collecting Duct Carcinoma OR Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma):ti,ab,kw	4932
#5	#3 or #4	4932
#6	#1 or #2	9433
#7	#5 or #6	10229
#8	(cabozantinib):ti,ab,kw	260
#9	MeSH descriptor: [Everolimus] explode all trees	1195
#10	(DZ-RAD OR SDZ RAD OR RAD, SDZ OR 001, RAD OR RAD001 OR RAD 001 OR Afinitor OR Certican OR everolimus):ti,ab,kw	3921
#11	#9 or #10	3921
#12	(Axitinib):ti,ab,kw	267

#13	#8 and #11	75
#14	#8 and #12	21
#15	#13 or #14	78
#16	#13 and #7	71