



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Cabometyx (kabozantynib)
we wskazaniu:
rak nerki (ICD-10: C64) – II linia leczenia

Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Nr: OT.422.75.2020

Data ukończenia: 15 lipca 2020 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 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 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 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 Pharma).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Ipsen Pharma) 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 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Ipsen Pharma.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AIAT	aminotransferaza alaninowa
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EACR	European Association for Cancer Research
EAU	European Association of Urology
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (ang. European Medicines Agency)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ESMO	European Society for Medical Oncology
IMDC	The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium
ISUP	Międzynarodowe Stowarzyszenie Uropatologów (ang. International Society of Urological Pathology)
KAB	kabozantyn b
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 2020 r., poz. 944)
MAP	program kontrolowanego dostępu (ang. manager access program)
mOS	mediana przeżycia całkowitego
mPFS	mediana przeżycia wolnego od progresji
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
ORR	wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. objective response rate)
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PD	progresja choroby (ang. progressive disease)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival)
PR	odpowiedź częściowa (ang. partial response)
PTO	Polskie Towarzystwo Onkologiczne
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PUO	Polskie Towarzystwo Urologiczne
RCC	rak nerkowokomórkowy (ang. renal cell carcinoma)
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RPA	rekomendacja Prezesa Agencji
SD	stabilizacja choroby (ang. stable disease)
SRP	stanowisko Rady Przejrzystości
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
UE	Unia Europejska
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
VEGF	czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.
ZN	zdarzenia niepożądane

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści	4
1. Podsumowanie	5
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Problem zdrowotny.....	9
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	10
2.3. Oceniana technologia.....	10
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	11
3.1. Przegląd Agencji	11
3.1.1. Opis metodyki przeglądu	11
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu	12
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	13
3.2. Dodatkowe informacje.....	15
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	16
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....	17
6. Konkurencyjność cenowa	20
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	21
8. Piśmiennictwo	22
9. Załączniki.....	24
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji	24

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Cabometyx (kabozantynib) we wskazaniu: rak nerki (ICD-10: C64) – II linia leczenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL). Zlecenie wystosowano w oparciu o art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 18 lutego 2020 r., produkt leczniczy Cabometyx jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego *B.10. Leczenie raka nerki (ICD-10: C64)*, w którym stosowany jest w ramach II linii leczenia.

Według informacji przekazanych przez MZ wraz ze zleceniem, pacjent nie kwalifikuje się do leczenia kabozantynibem w ramach istniejącego programu ze względu na brak przeważającego (>50%) komponentu jasnokomórkowego w utkaniu nowotworu (wnioskowany pacjent: 70% papilarny, 30% jasnokomórkowy).

Produkt leczniczy Cabometyx we wnioskowanym wskazaniu dotychczas nie był przedmiotem oceny Agencji. Natomiast oceniany był m.in. w raku nerki (jasnokomórkowym) w ramach III oraz III i kolejnej linii leczenia (ICD-10 C64). Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej w ramach RDTL za zasadne.

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.

Populację w niniejszym opracowaniu stanowią pacjenci z rozpoznaniem raka nerkowokomórkowego o utkaniu mieszanym: papilarnym (inaczej brodawkowatym, 70%) i jasnokomórkowym (30%). Rak jasnokomórkowy stanowi ~75% przypadków w grupie nabłonkowych nowotworów nerki, natomiast typ brodawkowaty/papilarny ~16%. Ponadto, jednym z podtypów histologicznych jest również jasnokomórkowy-brodawkowaty (cewkowo-brodawkowaty) rak nerkowokomórkowy (CCPRCC, ang. clear cell papillary renal cell carcinoma) stanowiący około 1% wszystkich przypadków raka nerkowokomórkowego.

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%.

Nieliczne publikacje wskazują, że jasnokomórkowy-brodawkowaty rak nerkowokomórkowy należy do guzów o korzystnym rokowaniu.

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Według stanowiska ekspertów (prof. dr hab. n. med. M. Krzakowski, dr n. med. E. Filipczyk-Cisarż, dr n. med. W. Bal), przedstawionych w raporcie „Sutent (sunitynib) we wskazaniu: rak nerkowokomórkowy niejasnokomórkowy (ICD-10: C64) w stadium rozsiewu” do następstw choroby należą: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba oraz obniżenie jakości życia. W wyżej wymienionym raporcie Agencji populację stanowili pacjenci z rakiem nerkowokomórkowym o typie chromofobowym jednak należy mieć na uwadze, że prof. Krzakowski w swojej opinii doprecyzował, iż „wszystkie wymienione sytuacje mogą być następstwem zaawansowanego nowotworu złośliwego”. Podobnie, dr Bal wskazał, że wskazane przez niego skutki ocenianego wskazania dotyczą objawów zaawansowanego raka nerki.

Efektywność kliniczna i praktyczna

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań, w których populację stanowili pacjenci z rakiem o utkaniu mieszanym: papilarnym/brodawkowatym i jasnokomórkowym. W związku z tym w raporcie uwzględniono badania obejmujące populację szerszą, tj. pacjentów z rakiem nerki o utkaniu innym niż jasnokomórkowe.

Do analizy klinicznej włączono dwie publikacje opisujące analizy retrospektywne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo kabozantynibu (KAB) w populacji pacjentów z zaawansowanym i/lub przerzutowym niejasnokomórkowym RCC (Prisciandaro 2019, Campbell 2018). W obu włączonych badaniach KAB był najczęściej podawany w III i kolejnej linii leczenia. W żadnym z badań nie podawano wyników dla subpopulacji wyszczególnianych względem linii leczenia (w tym II linii) czy rodzaju leczenia (uprzednio leczeni sunitynibem).

Skuteczność

W badaniu Prisciandaro 2019 (N=17, mediana czasu terapii: 7,7 mies.) nie osiągnięto mediany OS, a roczne OS raportowano u około 60% pacjentów. Natomiast w badaniu Campbell 2018 (N=28, mediana czasu obserwacji dla OS: 20,6 mies.) OS wyniosło 25,4 mies. (95% CI: 15,3; 35,4).

W badaniu Prisciandaro 2019 mediana PFS wyniosła 7,83 mies. (zakres: 0,4; 13,4), a w badaniu Campbell 2018 – 8,6 mies. (95%CI: 6,1; 14,7).

Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR) w badaniu Prisciandaro 2019 wyniósł 35% (w badaniu Campbell 2018 nie raportowano tego punktu końcowego).

W badaniu Prisciandaro 2019 odpowiedź częściową (PR) oraz stabilizację choroby (SD) osiągnęło 35% pacjentów, a w badaniu Campbell 2018 odpowiednio 14,3% i 64,2%. W badaniu Prisciandaro 2019 mediana czasu trwania odpowiedzi u pacjentów, którzy osiągnęli PR lub SD trwała 5,67 miesiąca.

W badaniu Prisciandaro 2019 żaden z pacjentów nie osiągnął odpowiedzi całkowitej (w badaniu Campbell 2018 nie raportowano tego punktu końcowego).

Bezpieczeństwo

W badaniu Prisciandaro 2019 u 94% pacjentów raportowano wystąpienie jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych (ZN) ogółem. U 41% pacjentów były to ZN 3/4 stopnia. Do redukcji dawki z powodu wystąpienia ZN doszło u 47% (Prisciandaro 2019) i 57% (Campbell 2018) pacjentów.

W badaniu Prisciandaro 2019 w ramach ZN ogółem najczęściej raportowano: zmęczenie (41%), biegunkę (35%), podwyższony poziom aminotransferazy (35%) oraz zapalenie błony śluzowej (35%). Natomiast w badaniu Campbell 2018: zmęczenie (63%), biegunkę (57%), zespół ręka-stopa (37%) i nadciśnienie (30%).

W badaniu Prisciandaro 2019 raportowano 5 zgonów (30%), które były związane z postępowaniem choroby. W badaniu Campbell 2018 nie raportowano zgonów.

Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Zgodnie z informacją przedstawioną w raporcie oceniającym EMA, w zaawansowanym raku nerki Cabometyx poprawia PFS, ORR i OS. Skala efektów jest uznana za klinicznie istotną. Natomiast skutki uboczne stosowania kabozantynibu są podobne do innych inhibitorów kinazy tyrozynowej i uważa się je za możliwe do opanowania. Uznano zatem, że korzyści płynące ze stosowania produktu Cabometyx przewyższają ryzyko, i może zostać on dopuszczony do stosowania w UE.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności klinicznej

Biorąc pod uwagę art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach, w którym wskazano, że ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych oraz odnalezione wytyczne kliniczne i przytoczoną opinię eksperta klinicznego można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcznej terapii wynosi ok. ██████████ PLN brutto. Koszt ten jest ██████████ niż ten wyliczony na podstawie obwieszczenia MZ.

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

Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Dostępne dane, tj. informacja o odsetku pacjentów z RCC o utkaniu innym niż jasnokomórkowe (od ~1% pacjentów dla CCPRCC do ~16% dla raka brodawkowatego), są niewystarczające by dokonać oszacowań populacji docelowej w niniejszym problemie decyzyjnym (brak danych o odsetku pacjentów leczonych w II linii).

Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta za 3- miesięczną terapię wynoszą ok. ██████████ PLN brutto (według wniosku załączonego do zlecenia MZ). Koszt ten jest ██████████ niż ten wyliczony na podstawie obwieszczenia MZ.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 26.06.2020 r., znak PLD.4530.1677.2020.1.AK (data wpływu do Agencji 26.06.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Cabometyx (kabozantynib), tabletki powlekane á 40 mg, opakowanie 30 tab.,
- Cabometyx (kabozantynib), tabletki powlekane á 20 mg, opakowanie 30 tab.

we wskazaniu: rak nerki (ICD-10: C64) – II linia leczenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Warto zauważyć, że we wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej:

- *lek do stosowania w II linii leczenia,*
- **pacjent z rozpoznaniem raka nerkowokomórkowego o utkaniu mieszanym: 70% papilarny, 30% jasnokomórkowy,**
- *leczenie: nefrektomia, sunitynib (ze środków własnych pacjenta), radioterapia,*
- **pacjent nie kwalifikował się do leczenia temsyrolimusem w ramach programu lekowego ze względu na grupę korzystnego rokowania,**
- **brak możliwości leczenia pozostałymi lekami finansowanymi w ramach programu lekowego ze względu na udział raka jasnokomórkowego mniejszy od 50%.**

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 18 lutego 2020 r., produkt leczniczy Cabometyx (kabozantynib) jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego *B.10. Leczenie raka nerki (ICD-10: C64)*.¹

Produkt leczniczy Cabometyx we wnioskowanym wskazaniu dotychczas nie był przedmiotem oceny Agencji. Natomiast był oceniany we wskazaniach dotyczących leczenia raka nerki (w tym leczenia II linii):

- w 2017 r. w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10: C64)” leczenie w II linii – otrzymał pozytywną rekomendację Prezesa Agencji oraz pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości [AOTMiT BIP 049/2017², 050/2017², 051/2017²]
- w 2019 r. w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10: C64)” leczenie w I linii – otrzymał negatywną rekomendację Prezesa Agencji oraz negatywne stanowisko Rady Przejrzystości [AOTMiT BIP 172/2019³]
- w 2019 r. w ramach RDTL we wskazaniach: rak nerki w ramach III oraz III i kolejnej linii leczenia (ICD-10: C64). [OT.422.89.2019, OT.422.97.2019] – zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej w ramach RDTL za zasadne. [AOTMiT BIP 243/2019⁴, 262/2019⁵, 263/2019⁶, 264/2019⁷]

Należy jednak mieć na uwadze, że w/w oceny dotyczyły oceny kabozantynibu w populacji z jasnokomórkowym rakiem nerkowokomórkowym.

¹ kabozantyn b stosowany w II linii leczenia

² RPA 33/2017, SRP 55/2017, SRP 56/2017, SRP 57/2017 (<http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4948-049-2017-zlc>)

³ RPA 92/2019, SRP 94/2019 (<http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6214-172-2019-zlc>)

⁴ ORP 363/2019, OPA 96/2019 (<http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6367-243-2019-zlc>)

⁵ ORP 365/2019, OPA 98/2019 (<http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6406-262-2019-zlc>)

⁶ ORP 365/2019, OPA 97/2019 (<http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6408-263-2019-zlc>)

⁷ ORP 366/2019, OPA 99/2019 (<http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6410-264-2019-zlc>)

2.1. Problem zdrowotny

Definicja

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.

[OT.422.51.2020]

Do najczęściej występujących podtypów histologicznych raka nerkowokomórkowego należą:

- jasnokomórkowy (ang. clear cell) – stanowiący ~75% przypadków w grupie nabłonkowych nowotworów nerki;
- brodawkowaty/papilarny (ang. papillary) – stanowiący ~16% przypadków (wyróżnia się dwa typy raka brodawkowatego: w typie 1 brodawki są cienkie, pokryte komórkami o jasnej cytoplazmie i małym jądrze (stopień I i II wg Fuhrmana); w typie 2 utkanie raka jest bardziej heterogenne; brodawki są grubsze, komórki mają obfitą, ziarnistą, kwasochłonną cytoplazmę i większe, pleomorficzne jądro (stopień II–III wg Fuhrmana). Guzy w typie 2 z reguły mają większe rozmiary i wyższy stopień zaawansowania);
- chromofobowy (~7%);
- translokacyjny (~1%);
- rdzeniasty (<0,5%);
- kanalików zbiorczych (<0,5%);
- jednym z podtypów histologicznych jest również jasnokomórkowy-brodawkowaty (cewkowo-brodawkowaty) rak nerkowokomórkowy (CCPRCC, ang. clear cell papillary renal cell carcinoma) stanowiący około 1% wszystkich przypadków raka nerkowokomórkowego.

[EAU 2020⁸, ISUP 2013, WHO 2016, Fus 2015, Shuch 2015]

Populację w niniejszym opracowaniu stanowią pacjenci z rozpoznaniem raka nerkowokomórkowego o utkaniu mieszanym: papilarnym (inaczej brodawkowatym⁹, 70%) i jasnokomórkowym (30%).

Jasnokomórkowy-brodawkowaty rak nerkowokomórkowy jest guzem stosunkowo niedawno włączonym do klasyfikacji nowotworów nerek ustanowionej przez WHO i Międzynarodowe Stowarzyszenie Uropatologów (ISUP, International Society of Urological Pathology).

[Patel 2020, WHO 2016]

Epidemiologia

Standardowy współczynnik zapadalności¹⁰ (na 100 000 osób na rok) na nowotwory złośliwe nerki (zachorowania na raka nerkowokomórkowego ICD-10: C64, nie obejmuje raka miedniczki nerkowej) w 2017 r. w Polsce wyniósł 10,3 dla mężczyzn i 5,4 dla kobiet.

W 2017 r. nowotwory złośliwe nerki stanowiły w Polsce 3,8% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe u mężczyzn i 2,5% u kobiet. Ponadto w 2017 r. rak nerki stanowił w Polsce przyczynę 2,8% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 2,1% u kobiet.

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

⁸ <https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/> (dostęp: 10.07.2020)

⁹ Podsumowanie zaleceń European Society for Medical Oncology (ESMO) dotyczących raka nerkowokomórkowego nerki. Redakcyjne opracowanie zagadnień omówionych w tekście: Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. B. Escudier, C. Porta, M. Schmidinger, F. Algaba, J.J. Patard, V. Khoo, T. Eisen, A. Horwich on behalf of the ESMO Guidelines Working Group, *Annals of Oncology*, 2014; 25 (Suppl. 3): iii49–iii56. Portal Medycyna Praktyczna (dostęp: 10.07.2020 r., <https://www.mp.pl/onkologia/nawotwory/rak-nerki/112764.podsumowanie-zalecen-esmo-dotyczacych-raka-nerkowokomorkowego-nerki>).

¹⁰ standaryzacja współczynników według standardowej populacji świata ASW (tzw. Segi standard) – metoda tradycyjnie stosowana w publikacjach Krajowego Rejestru Nowotworów

RCC występuje około 2 razy częściej u mężczyzn niż u kobiet, najczęściej po 40. r.ż., a średni wiek chorych w chwili rozpoznania wynosi około 60 lat. Ryzyko zachorowania raka nerki wzrasta z wiekiem.

[Szczeklik 2018, KRN 2017]

Rokowanie

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%.

[OT.422.51.2020]

Nieliczne publikacje wskazują, że jasnokomórkowy-brodawkowaty rak nerkowokomórkowy należy do guzów o korzystnym rokowaniu.

[Ross 2011, Zhao 2019]

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniossek

Według stanowiska ekspertów (prof. dr hab. n. med. M. Krzakowski, dr n. med. E. Filipczyk-Cisarż, dr n. med. W. Bał), przedstawionych w raporcie „Sutent (sunitynib) we wskazaniu: rak nerkowokomórkowy niejasnokomórkowy (ICD-10: C64) w stadium rozsiewu” do następstw choroby należą: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba oraz obniżenie jakości życia. W wyżej wymienionym raporcie Agencji populację stanowili pacjenci z rakiem nerkowokomórkowym o typie chromofobowym jednak należy mieć na uwadze, że prof. Krzakowski w swojej opinii doprecyzował, iż „wszystkie wymienione sytuacje mogą być następstwem zaawansowanego nowotworu złośliwego”. Podobnie, dr Bał wskazał, że wskazane przez niego skutki ocenianego wskazania dotyczą objawów zaawansowanego raka nerki. [OT.422.51.2020]

2.3. Oceniana technologia

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Cabometyx]

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	<ul style="list-style-type: none"> Cabometyx (kabozantynib), tabletki á 40 mg, opakowanie 30 tabletek Cabometyx (kabozantynib), tabletki á 20 mg, opakowanie 30 tabletek
Wnioskowane wskazanie	<p>Rak nerki (ICD10: C64) – II linia leczenia</p> <p><i>Szczegóły dotyczące populacji docelowej na podstawie zlecenia MZ:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjent z rozpoznaniem raka nerkowokomórkowego o utkaniu mieszanym: 70% papilarny, 30% jasnokomórkowy, leczenie: nefrektomia, sunitynib (ze środków własnych pacjenta), radioterapia, pacjent nie kwalifikował się do leczenia temsrolimusem w ramach programu lekowego ze względu na grupę korzystnego rokowania; brak możliwości leczenia pozostałymi lekami finansowanymi w ramach programu lekowego ze względu na udział raka jasnokomórkowego mniejszy od 50%.
Wskazania zarejestrowane	<ul style="list-style-type: none"> Zaawansowany rak nerkowokomórkowy (RCC) u dorosłych pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> wcześniej nieleczonych, z grupy pośredniego lub niekorzystnego ryzyka; u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF). Rak wątrobowokomórkowy u dorosłych uprzednio leczonych sorafenibem.
Wnioskowane dawkowanie i droga podania	60 mg doustnie raz na dobę
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące

Wskazanie zarejestrowane obejmuje wskazanie wnioskowane. Należy jednak mieć na uwadze, że wskazanie z ChPL zarejestrowano na podstawie badania, w którym populację stanowili pacjenci z zaawansowanym RCC z komponentą jasnokomórkową.

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących zastosowania kabozantynibu w II linii u pacjentów z rakiem nerki wykonano przeszukanie bazy informacji medycznej: Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i Cochrane (z uwagi na niskie liczebności wyszukiwanych pozycji uwzględniono trzy bazy). Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 06.07.2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1. niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 2. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	- pacjenci z rakiem nerki o utkaniu innym niż jasnokomórkowe, w tym mieszanym: papilarnym/brodawkowatym i jasnokomórkowym. <i>W obawie przed pominięciem dowodów, zdecydowano na etapie wyszukiwania zdefiniować populację szerzej: w przypadku nieodnalezienia dowodów dotyczących populacji wyłącznie z rakiem o utkaniu mieszanym: papilarnym/brodawkowatym i jasnokomórkowym, uwzględniano badania obejmujące populację szerszą, tj. pacjentów z rakiem nerki o utkaniu innym niż jasnokomórkowe.</i>	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia
Interwencja (I)	- kabozantyn b (KAB) w II linii (dawkowanie: 60 mg doustnie raz na dobę) <i>Jeśli nie odnaleziono badań, w których KAB podawano w II linii, włączano badania, w których stosowany był również w kolejnych liniach.</i>	
Komparator (C)	dowolny	
Punkty końcowe (O)	dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa	
Rodzaj badania (S)	W pierwszej kolejności włączano dowody naukowe z najwyższego poziomu wiarygodności: <ul style="list-style-type: none"> • opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy), • eksperymentalne badania kliniczne z randomizacją, • eksperymentalne badania kliniczne bez randomizacji, • prospektywne badania obserwacyjne; • badania retrospektywne; • serie i opisy przypadków. 	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia, w tym: prace poglądowe, listy, przeglądy niesystematyczne.
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje dostępne w pełnym tekście, • publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim 	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • badania dostępne jedynie w postaci abstraktów/posterów konferencyjnych; • badania opublikowane jedynie w postaci protokołów z badań (opisujące wyłącznie metodykę badania).

Selekcję badań wykonywało dwóch analityków pracujących niezależnie. Przegląd przeprowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. W przypadku rozbieżności, badania włączano/wyłączano w drodze konsensusu. Osiągnięto 100% zgodności między analitykami.

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań, w których populację stanowili pacjenci z rakiem o utkaniu mieszanym: papilarnym/brodawkowatym i jasnokomórkowym.

W związku z powyższym w raporcie uwzględniono badania obejmujące populację szerszą, tj. pacjentów z rakiem nerki o utkaniu innym niż jasnokomórkowe.

Do niniejszego opracowania włączono następujące publikacje:

- Prisciandaro 2019 – retrospektywna analiza pacjentów (*real-world data*) z zaawansowanym lub przerzutowym niejasnokomórkowym rakiem nerkowokomórkowym, którzy w ramach terapii otrzymywali kabozantynib (100% pacjentów uprzednio otrzymała co najmniej 1 terapię przeciwnowotworową);
- Campbell 2018 – analiza retrospektywna pacjentów z przerzutowym niejasnokomórkowym rakiem nerkowokomórkowym, którzy w ramach terapii otrzymywali kabozantynib (90% pacjentów uprzednio otrzymało co najmniej jedną terapię przeciwnowotworową).

Poniżej przedstawiono skrótową charakterystykę odnalezionych badań.

Tabela 3. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Badanie	Metodyka	Populacja
<p>Prisciandaro 2019</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji o źródłach finansowania badania; część autorów zadeklarowała otrzymanie wynagrodzenia od firm farmaceutycznych (szczegóły w publ. źródł.)</p>	<p>Wieloośrodkowe (24 centra onkologiczne we Włoszech) badanie retrospektywne (<i>real-world data</i>) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo KAB u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym niejasnokomórkowym RCC.¹¹</p> <p>Dane zbierano od 14.09.2016 do 16.01.2018 r.</p> <p><u>Mediana czasu leczenia:</u> 7,7 miesiąca</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - KAB podawany doustnie w dawce 60 mg / dzień; - u pacjentów w gorszym stanie klinicznym terapię rozpoczynano od dawki 40 mg, a w przypadku dobrej tolerancji dawkę zwiększano do 60 mg; - w razie wystąpienia działań niepożądanych możliwa była redukcja dawki do 40 lub 20 mg. <p>KAB stanowił terapię II linii u 6% pacjentów (n=1), III linii – u 24% (n=4), kolejnych linii – u 70% pacjentów (n=12).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - pacjenci w wieku ≥ 18 r.ż. z zaawansowanym lub przerzutowym niejasnokomórkowym RCC (również z przerzutami do mózgu); - pacjenci, którzy uprzednio otrzymali co najmniej 1 terapię przeciwnowotworową; - pacjenci z wynikiem skali sprawności ECOG: 0-2. <p><u>Liczba pacjentów:</u> 17</p> <p>Rodzaj utkania nowotworu: brodawkowaty typ I: 18% (n=3), brodawkowaty typ II: 53% (n=9), chromofobowy: 18% (n=3), z kanalików zbiorczych Belliniego: 11% (n=2)</p>
<p>Campbell 2018</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> grant od MD Anderson Cancer Center (5 P30 CA016672). Jeden z autorów publikacji jest wspierany przez Conquer Cancer Foundation Young Investigator Award oraz Kidney Cancer Association Young Investigator Award</p>	<p>Jednoośrodkowe badanie retrospektywne (dane gromadzone z rejestru pacjentów kliniki w Teksasie) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo KAB u pacjentów z przerzutowym niejasnokomórkowym RCC.</p> <p>Analizowano dane pacjentów leczonych KAB od stycznia 2013 r. do stycznia 2017 r.</p> <p><u>Mediana całkowitego czasu terapii:</u> 15 mies. (95% CI: 8,6; 19,1)</p> <p><u>Mediana czasu obserwacji dla OS (patrz. rozdz. 3.1.3):</u> 20,6 mies. (95% CI: 11,4; 28,8)</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - KAB: mediana inicjującej dawki wyniosła 60 mg (zakres: 20-140 mg) / dzień; - w razie wystąpienia działań niepożądanych możliwa była redukcja dawki; <p>KAB był podawany jako leczenie I linii u 10% pacjentów (n=3), II linii – 23,3% (n=7), w kolejnych liniach – u 66,7% pacjentów (n=20).</p> <p>W ramach poprzednich terapii sunitynib przyjmowało 73,3% pacjentów; ponadto pacjenci otrzymywali również: pazopanib (16,7%), aksytynib (23,3%), erlotynib (3,3%), erlotyn b+bewacyzumab (6,7%), ewerolimus (43,3%), temsyrolimus (3,3%), sawolitynib (6,7%), kryzotylinb+pazopanib (3,3%), inhibitory punktów kontrolnych (10%), chemioterapię (10%).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z przerzutowym niejasnokomórkowym rakiem nerki; <p><u>Liczba pacjentów:</u> do badania włączono 30 pacjentów; wyniki skuteczności były dostępne dla 28 pacjentów;</p> <p>Rodzaj utkania nowotworu: brodawkowaty: 57% (n=17), chromofobowy: 20% (n=6), niesklasyfikowany: 10% (n=3), translokacyjne: 6,7% (n=2), mięsakowate: 3,3% (n=1), wrzecionowatokomórkowy/śluzowokomórkowy: 3,3% (n=1)</p>

¹¹ pacjenci otrzymywali kabozantynib w ramach programu kontrolowanego dostępu (MAP, ang. manager access program)

Ograniczenia badań i analizy:

- Ogólna liczba dowodów naukowych oceniających skuteczność i/lub bezpieczeństwo omawianej technologii lekowej oraz liczebność badanych prób jest niska, co wynika z rodzaju doniesień naukowych dostępnych dla omawianego rozpoznania, jakim jest mieszany typ raka nerkowokomórkowego;
- W żadnym z badań nie raportowano pacjentów z rakiem nerki o utkaniu mieszanym: papilarnym/brodawkowatym i jasnokomórkowym lub z jasnokomórkowym-brodawkowatym (cewkowo-brodawkowatym) rakiem nerkowokomórkowym – w wyniku przeglądu systematycznego Agencji nie odnaleziono dowodów naukowych dla tej grupy pacjentów;
- W badaniu Prisciandaro 2019 nie podano informacji, jakie terapie przed KAB otrzymywali pacjenci;
- W obu włączonych badaniach KAB był najczęściej podawany w III i kolejnej linii leczenia;
- W żadnym z badań nie podawano wyników dla subpopulacji wyszczególnianych względem linii leczenia (w tym dla II linii). W badaniu Campbell 2018 nie podawano również wyników dla subpopulacji leczonej uprzednio sunitynibem;
- W żadnym z badań nie oceniano jakości życia pacjentów;
- Brak dowodów naukowych porównujących KAB z innym leczeniem w analizowanym wskazaniu;
- Badania pod kątem jakości oba badania zostały ocenione wg skali NICE¹² (zgodnie z wytycznymi HTA AOTMiT 2016). Badanie Prisciandaro 2019 uzyskało 6/8 pkt (brak stwierdzenia, że pacjenci byli włączani kolejno oraz brak przedstawienia wyników w podziale na podgrupy pacjentów). Badanie Campbell 2018 uzyskało 5/8 pkt (badanie nie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku, nie sprecyzowano kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów, brak stwierdzenia, że pacjenci byli włączani kolejno). Ponadto dostępne dowody naukowe nie są klasyfikowane na najwyższych poziomach klasyfikacji doniesień naukowych wg wytycznych AOTMiT. Wyniki i wnioski płynące z doniesień naukowych tego typu należy traktować z ostrożnością.

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przegląduSkuteczność stosowania KAB wg retrospektywnych analiz Prisciandaro 2019 i Campbell 2018**Tabela 4. Wyniki badań dot. skuteczności KAB z badań Prisciandaro 2019 i Campbell 2018**

Punkt końcowy	Prisciandaro 2019 [N = 17]	Campbell 2018 [N=28]
	mediana czasu terapii: 7,7 mies.	mediana czasu terapii: 15 mies. (95% CI: 8,6; 19,1) mediana czasu obserwacji dla OS: 20,6 mies. (95% CI: 11,4; 28,8)
OS – przeżycie całkowite, mediana (mies.)	nie osiągnięto	25,4 (95% CI: 15,3; 35,4)
roczne OS	~60%	NR
PFS – przeżycie wolne od progresji, mediana (mies.)	7,83 (zakres: 0,4; 13,4)	8,6 (95% CI: 6,1; 14,7)
ORR – wskaźnik obiektywnych odpowiedzi	35%	NR
PR – odpowiedź częściowa, n	6 (35%)	4 (14,3%)
SD – stabilizacja choroby, n	6 (35%)	18 (64,2%)
PD – progresja choroby, n	5 (30%)	6 (21,4%)

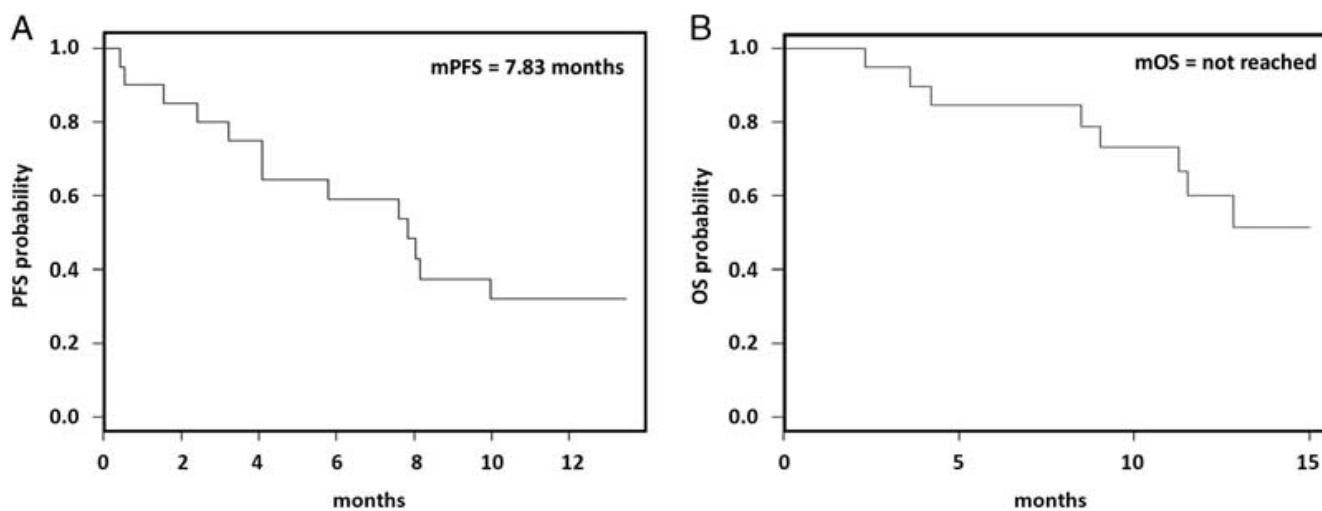
NR – nie raportowano

W badaniu Prisciandaro 2019 żaden z pacjentów nie osiągnął odpowiedzi całkowitej, natomiast w badaniu Campbell 2018 nie uwzględniono punktu końcowego dot. odpowiedzi całkowitej.

W badaniu Prisciandaro 2019 mediana czasu trwania odpowiedzi u pacjentów, którzy osiągnęli PR lub SD trwała 5,67 miesiąca.

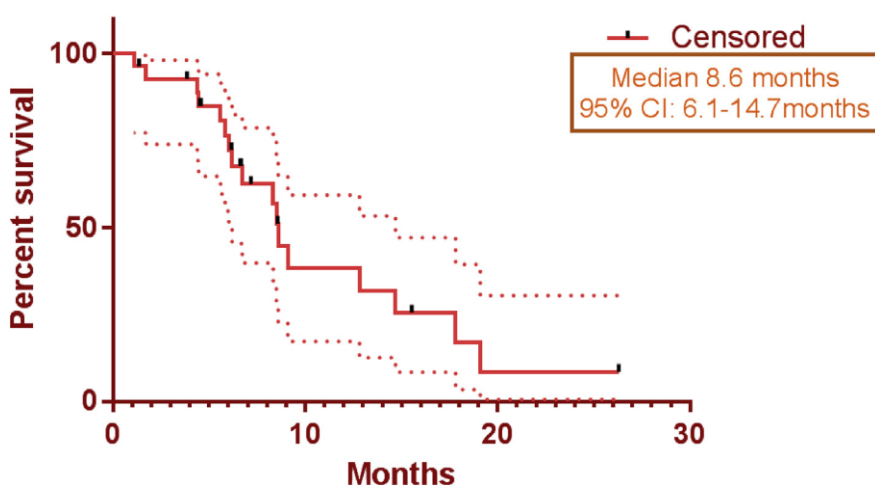
¹² NICE: Quality assessment for Case series (<https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2> dostęp: 13.07.2020 r.)

W badaniu Campbell 2018 5 pacjentów, u których raportowano PD kontynuowało terapię jeszcze przez ponad 6 miesięcy (zakres, 7-26).



Ryc. 1. Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS (A) oraz OS (B) z badania Prisciandaro 2019. mPFS – mediana PFS, mOS – mediana OS

Progression Free Survival on Cabozantinib



Ryc. 2. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS z badania Campbell 2018

Bezpieczeństwo stosowania KAB (Prisciandaro 2019, Campbell 2018)

W tabeli pogrubioną czcionką zaznaczono zdarzenia niepożądane (jakiegokolwiek stopnia) występujące najczęściej (u co najmniej 30% pacjentów) w którymkolwiek badaniu.

Tabela 5. Wyniki badań dot. bezpieczeństwa KAB

Punkt końcowy	Prisciandaro 2019		Campbell 2018	
	mediana czasu terapii: 7,7 mies. [N=17], n (%)		mediana czasu terapii: 15 mies. (95% CI: 8,6; 19,1) [N=30], n (%)	
	ZN ogółem	ZN stopnia 3/4	ZN ogółem	ZN stopnia 3/4
jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane (ZN)	16 (94)	7 (41)	NR	NR
redukcja dawki z powodu ZN	8 (47)	NR	17 (57)	NR
przerwanie terapii z powodu ZN	1 (6)	NR	NR	NR

Punkt końcowy	Prisciandaro 2019		Campbell 2018	
	mediana czasu terapii: 7,7 mies. [N=17], n (%)		mediana czasu terapii: 15 mies. (95% CI: 8,6; 19,1) [N=30], n (%)	
	ZN ogółem	ZN stopnia 3/4	ZN ogółem	ZN stopnia 3/4
zmęczenie ^A	7 (41)	2 (11)	19 (63)	1 (3)
biegunka	6 (35)	2 (11)	17 (57)	0
podwyższony poziom aminotransferazy	6 (35)	1 (6)	NR	NR
zapalenie błony śluzowej	6 (35)	0	4 (13)	0
zespół ręka-stop (HFS, ang. hand foot syndrome)	4 (24)	0	11 (37)	2 (7)
niedoczynność tarczycy	4 (24)	1 (6)	NR	NR
nudności	3 (18)	0	7 (23)	0
nadciśnienie	3 (18)	0	9 (30)	2 (7)
ZN ze strony przewodu pokarmowego	3 (18)	0	NR	NR
zaburzenia sercowe	1 (6)	1 (6)	NR	NR
zakrzepica żył głębokich / zatorowość płucna	NR	NR	4 (13)	4 (13)
białkomocz nerczycowy	NR	NR	2 (7)	2 (7)
utrata masy ciała / anoreksja	NR	NR	8 (27)	0
inne	NR	NR	-	3 (10)

^A Prisciandaro 2019: ang. *astenia*, Campbell 2018: ang. *fatigue*
NR – nie raportowano

W badaniu Prisciandaro 2019 raportowano 5 zgonów (30%), które były związane z postępem choroby. W badaniu Campbell 2018 nie raportowano zgonów.

3.2. Dodatkowe informacje

Informacje na podstawie ChPL Cabometyx

Najczęstsze działania niepożądane dowolnego stopnia (występujące u co najmniej 25% pacjentów) związane ze stosowaniem leku Cabometyx w populacji z RCC to: biegunka, nadciśnienie tętnicze, zmęczenie, podwyższona aktywność AspAT i AlAT, nudności, zmniejszenie apetytu, erytrocytostezja dłoniowo-podeszwowa, zaburzenia smaku, zmniejszenie liczby płytek krwi, zapalenie jamy ustnej, niedokrwistość, wymioty, zmniejszenie masy ciała, niestrawność oraz zaparcia.

Najczęstsze **ciężkie działania niepożądane** (występujące u $\geq 1\%$ pacjentów) związane ze stosowaniem leku Cabometyx w populacji z RCC to: biegunka, nadciśnienie tętnicze, odwodnienie, hiponatremia, nudności, zmniejszone łaknienie, zatorowość, zmęczenie, hipomagnezemia, erytrocytostezja dłoniowo-podeszwowa.

4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy zlecenie MZ dotyczy raka nerki w ramach II linii leczenia. Zgodnie z ChPL lek Cabometyx w monoterapii jest m.in. zarejestrowany do stosowania w zaawansowanym raku nerkowokomórkowym (RCC) 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 poprawia PFS, ORR i OS. Skala efektów jest uznana za klinicznie istotną. Natomiast skutki uboczne stosowania kabozantynibu są podobne do innych inhibitorów kinazy tyrozynowej i uważa się je za możliwe do opanowania. Uznano zatem, że korzyści płynące ze stosowania produktu Cabometyx przewyższają ryzyko, i może zostać on dopuszczony do stosowania w UE. [EPAR 2016]

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 08.07.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia raka nerki (ze szczególnym uwzględnieniem raka nerkowokomórkowego o utkaniu mieszanym: papilarnym i jasnokomórkowym). Przeszukano następujące źródła:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK): <https://ptok.pl/>;
 - Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO): <https://pto.med.pl/>;
 - Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTU): <https://www.pturol.org.pl/>;
- ogólnoeuropejskie:
 - European Society for Medical Oncology (ESMO): <https://www.esmo.org/>;
 - European Association of Urology (EAU): <https://uroweb.org/>;
 - European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO): <https://www.estro.org/>;
 - European Cancer Organisation: <https://www.europeancancer.org/>;
 - European Association for Cancer Research (EACR): <https://www.eacr.org/>;
 - European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) : <https://www.eortc.org/>;
- światowe:
 - International Society of Oncology Pharmacy Practitioners (ISOPP): <https://www.isopp.org/>;
 - International Society of Oncology and Biomarkers (ISOBM): <https://www.isobm.org/>.

Wytycznych poszukiwano również w trakcie selekcji badań do przeglądu przeprowadzonego w ramach niniejszego opracowania.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 5 wytycznych: polskie z 2019 i 2013 r. (PTU 2019, PTOK 2013) oraz europejskie z 2020 i 2009 r. (EAU 2020, ESMO 2020, EORTC-GU 2009). Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej. **O ile było to możliwe opisywano zalecenia dla II linii leczenia.**

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTU 2019 ¹³ (Polska)	<p><u>Rekomendacje w zakresie kompleksowej opieki nad pacjentem z nowotworem złośliwym nerki</u></p> <p><u>Pacjenci z miejscowym oraz miejscowo zaawansowanym rakiem nerki:</u> Podstawową metodą leczenia raka nerki w postaci miejscowej oraz miejscowo zaawansowanej jest postępowanie chirurgiczne. Jest to metoda z wyboru.</p> <p>Wskazano, że adjuwantowa chemioterapia nie przynosi dodatkowych korzyści i nie jest obecnie zalecana w miejscowym i miejscowo zaawansowanym raku nerki (na podstawie randomizowanych badań klinicznych).</p> <p><u>Pacjenci z zaawansowanym/przerzutowym rakiem nerki:</u> Leczenie ma charakter multidyscyplinarny i wielokierunkowy. U pacjentów w dobrym stanie ogólnym wykonuje się cytoredukcyjną nefrektomię. Istotnym elementem leczenia jest immunoterapia wykorzystująca m.in. ipilimumab, niwolumab, interferon alfa, bewacyzumab oraz interleukinę 2. Ważną rolę odgrywają również terapie celowane z inhibitorami kinazy tyrozynowej (sorafenib, sunitynib, pazopan b, aksytyn b, kabozantynib, lenwatynib, tiwozanib) 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> <p>Źródło finansowania: nie wskazano Siła zaleceń / poziom dowodów: nie wskazano</p>

¹³ zalecenia przygotowano m.in. w oparciu o rekomendacje Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (EAU 2018)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTOK 2013 (Polska)</p>	<p><u>Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku nerki</u></p> <p>Podstawową metodę postępowania u chorych na raka nerki stanowi leczenie chirurgiczne. Paliatywne leczenie systemowe wykorzystuje się u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do radykalnej operacji. Na czas opracowania wytycznych (2013 r.) nie wykazano skuteczności jakiegokolwiek formy terapii uzupełniającej.</p> <p>Leczenie systemowe raka nerki można podjąć wyłącznie u chorych w dobrym stanie sprawności ogólnej bez współistniejących istotnych obciążeń internistycznych. Obecnie często wykorzystuje się leki ukierunkowane molekularnie, a u wybranych chorych wartościowa jest także immunoterapia interferonem α. Klasyyczna chemioterapia jest nieskuteczna.</p> <p>W leczeniu systemowym raka nerki dostępne są 3 grupy leków — inhibitory receptorowych kinaz tyrozynowych (głównie receptora dla VEGF i PDGF; sunitynib, sorafenib, pazopanib, aksytynib), inhibitory kinazy serynowo-treoninowej mTOR (temsyrolimus, ewerolimus) oraz przeciwciało monoklonalne anty-VEGF (bewacyzumab).</p> <p>W odniesieniu do pacjentów z innym niż jasnokomórkowy typem histologicznym raka, wytyczne wskazują jedynie postępowanie w pierwszej linii leczenia u pacjentów o niekorzystnym rokowaniu – rekomendowanym sposobem postępowania w tej grupie chorych jest terapia temsyrolimusem.</p> <p>Ogółem w drugiej lub trzeciej linii leczenia u pacjentów, u których zastosowano wcześniej inhibitory kinaz tyrozynowych (stosowanych wyłącznie lub po wcześniejszej immunoterapii) zaleca się: ewerolimus, aksytynib (po sunitynibie, pazopanibie lub sorafenibie).</p> <p>Źródło finansowania: nie wskazano</p> <p>Siła zaleceń / poziom dowodów: nie wskazano</p>
<p>EAU 2020 (Europa)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące raka nerki – poniżej opisano zalecenia dotyczące raka niejasnokomórkowego</u></p> <p>Zaznaczono, że w leczeniu systemowym pacjentów z przerzutowym rakiem nerki niejasnokomórkowym nie ma opracowanego i dostępnego standardowego leczenia, natomiast w ramach zaleceń w leczeniu II linii wskazano jakąkolwiek terapię celowaną (4). W niejasnokomórkowym raku nerki można zastosować inhibitory mTOR: ewerolimus i temsyrolimus oraz terapie ukierunkowane VEGF: sunitynib i sorafenib. (3) Zarówno inhibitory mTOR, jak i terapie ukierunkowane na VEGF mają ograniczoną aktywność w leczeniu raka niejasnokomórkowego. Wskazano na nieistotną statystycznie przewagę sunitynibu nad ewerolimusem w poprawie wyników onkologicznych. (2a)</p> <p>Według wytycznych należy rozważyć udział pacjenta w badaniach klinicznych.</p> <p>Źródło finansowania: European Association of Urology</p> <p>Poziom dowodów i siła zaleceń: opracowane na podstawie GRADE; 1a – metaanaliza badań randomizowanych (RCT); 1b – przynajmniej jedno RCT; 2a – jedno dobrej jakości badanie kontrolowane bez randomizacji; 2b – przynajmniej jedno dobrej jakości quasi-eksperymentalne badanie innego typu; 3 – dobrze zaprojektowane nieeksperymentalne badania, takie jak badania porównawcze (ang. comparative studies), badania korelacyjne (ang. correlation studies) i opisy przypadków; 4 – raporty grup eksperckich, opinie lub doświadczenia z praktyki klinicznej specjalistów z danej dziedziny.</p>
<p>ESMO 2020 (Europa)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące raka nerki – poniżej opisano zalecenia dotyczące raka niejasnokomórkowego</u></p> <p>Zgodnie z wytycznymi, obecnie dostępne dowody dotyczące leczenia I linii raka niejasnokomórkowego opierają się głównie na badaniach niższej wiarygodności metodologicznej, które koncentrują się głównie na inhibitorach TKI lub mTOR.</p> <p>Silnie rekomendowany jest udział pacjentów w badaniach klinicznych.</p> <p>Wskazano, że w terapii niejasnokomórkowego RCC najbardziej wiarygodne dane istnieją dla sunitynibu.</p> <p>Ponadto, sugeruje się, że pacjenci z niejasnokomórkowym RCC mogą odnieść korzyści ze stosowania ewerolimusu, sorafenibu, pazopanibu lub temsyrolimusu (przy czym zaznaczono, że populację w badaniach stanowili głównie pacjenci z rakiem brodawkowatym lub chromofobowym).</p> <p>W świetle dostępnych doniesień klinicznych nie jest możliwe wydanie rekomendacji dotyczących leczenia niejasnokomórkowego RCC w kolejnych liniach. Natomiast wydaje się, że dla typu brodawkowatego zastosowanie schematu leczenia jak w raku jasnokomórkowym jest opcją akceptowalną (tj. w drugiej linii RCC jasnokomórkowego wg zaleceń ESMO wymienia standardowo niwolumab, kabozantynib).</p> <p>Źródło finansowania: nie wskazano; autorzy wskazali konflikt interesów</p> <p>Poziom dowodów: I – przynajmniej jedno duże randomizowane badanie kontrolne z dobrej jakości metodyką lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności; II – małe badania randomizowane lub duże badania randomizowane z ryzykiem błędu (o niższej jakości metodologicznej) lub metaanalizy takich badań lub badań z wykazaną heterogenicznością; III – prospektywne badania kohortowe; IV – retrospektywne badania kohortowe lub kliniczno-kontrolne; V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie eksperckie.</p> <p>Siła rekomendacji: A – silnie rekomendowane: silne dowody na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną; B – generalnie rekomendowane: silne lub umiarkowane dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną; C – opcjonalnie rekomendowane: niewystarczające dowody dotyczące skuteczności lub korzyść nie przeważa nad ryzykiem (działania niepożądane, koszty, itd.); D – generalnie nie rekomendowane: umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub dowodzące zdarzeń niepożądanych; E – nierekomendowane: silne dowody przeczące skuteczności lub dowodzące zdarzeń niepożądanych.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
EORTC-GU 2009 (Europa)	<p><u>Wytyczne dotyczące przerzutowego raka nerki – poniżej opisano zalecenia dotyczące raka niejasnokomórkowego</u></p> <p>U pacjentów z dobrym lub pośrednim rokowaniem w I linii leczenia niejasnokomórkowego RCC powinien być stosowany sunitynib (1b). Jako alternatywę wskazano bewacyzumab w skojarzeniu z interferonem α (1a). U pacjentów niekwalifikujących się do w/w terapii można zastosować sorafenib (2).</p> <p>Wysokie dawki interleukiny-2 (IL-2) stanowią opcję terapeutyczną dla wybranych pacjentów o wystarczająco dobrym stanie sprawności (2).</p> <p>U pacjentów ze złym rokowaniem rekomendowana jest terapia temsyrolimusem (1b). W tej grupie pacjentów alternatywną terapią może być sunityn b (2).</p> <p>Źródło finansowania: grant od Wyeth Europe Ltd.</p> <p>Poziom dowodów naukowych: 1a – przegląd systematyczny randomizowanych badań kontrolnych (RCT); 1b – jedno dobrej jakości RCT; 2a – przegląd systematyczny badań kohortowych; 2b – jedno badanie kohortowe (lub niskiej jakości RCT); 3 – przegląd systematyczny badań kliniczno-kontrolnych; 4 – serie przypadków; 5 – opinie ekspertów.</p>

EORTC-GU – European Organisation for Research and Treatment of Cancer - Genito-Urinary group; ESMO – European Society for Medical Oncology; PTU – Polskie Towarzystwo Urologiczne; PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

Odnalezione polskie wytyczne przede wszystkim odnoszą się ogólnie do leczenia raka nowotworów nerki (bez wskazania na typ tkanki nowotworu). W wytycznych PTU 2019 przedstawiono możliwe do zastosowania terapie (w tym kabozantynib) w leczeniu pacjentów z zaawansowanym / przerzutowym rakiem nerki ogółem (nie wskazano, czy zalecenia dotyczą typu jasno- czy niejasnokomórkowego). Natomiast, w wytycznych PTOK 2013 w odniesieniu do pacjentów z rakiem niejasnokomórkowym z niekorzystnym rokowaniem opisano jedynie I linię leczenia, w której zalecono temsyrolimus.

Wytyczne europejskie (EAU 2020, ESMO 2020) w zakresie leczenia II linii raka nerkowokomórkowego innego niż jasnokomórkowy wskazywały: ewerolimus, temsyrolimus, sunitynib, sorafenib, pazopanib, niwolumab oraz kabozantynib. W wytycznych EORTC-GU 2009, podobnie jak w wytycznych polskich, nie odniesiono się do leczenia II linii RCC (w tym niejasnokomórkowego).

Opinie ekspertów na podstawie raportu Agencji OT.422.51.2020 „Sutent (sunitynib) we wskazaniu: rak nerkowokomórkowy niejasnokomórkowy (ICD-10: C64) w stadium rozsiewu”:

Według stanowiska prof. Macieja Krzakowskiego (Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej), przedstawionego w raporcie „Sutent (sunitynib) we wskazaniu: rak nerkowokomórkowy niejasnokomórkowy (ICD-10: C64) w stadium rozsiewu” „jedynym lekiem – refundownym w Polsce (program lekowy) – stosowanym u chorych na raka nerki o innym typie histologicznym niż rak jasnokomórkowy jest temsyrolimus (...)”.

Komentarz analityka Agencji: Temsyrolimus, podobnie jak pozostałe substancje wymienione w wytycznych, tj. ewerolimus, sunitynib, sorafenib, pazopanib, niwolumab, refundowane są w ramach programu lekowego B.10. Leczenie raka nerki (ICD-10: C64). Dodatkowo, wnioskowana populacja nie kwalifikuje się do leczenia w/w substancjami w ramach programu lekowego, co opisano w rozdz. 2. niniejszego opracowania.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis, odnalezione wytyczne kliniczne oraz przytoczoną opinię eksperta klinicznego można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

6. Konkurencyjność cenowa

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej. Dodatkowo podano ww. wartości dla produktu leczniczego Cabometyx, który jest aktualnie refundowany w ramach programu lekowego B.10. Leczenie raka nerki (ICD-10: C64).

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47i ust 2 ustawy o świadczeniach, w przypadku gdy zgoda na pokrycie kosztów leku w ramach RDTL dotyczy leku, w odniesieniu do którego została wydana decyzja o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z RSS, jeżeli został zawarty.

Przy szacowaniu kosztów wykorzystano następujące dane na podstawie wniosku dołączonego do zlecenia MZ:

- sposób dawkowania: 60 mg / doba;
- zużycie: 90 tabletek (3 opakowania) po 40 mg + 90 tabletek (3 opakowania) 20 mg;
- ceny jednostkowe przedstawione poniższej tabeli.

Tabela 7. Ceny i koszty produktu leczniczego Cabometyx

Źródła danych	Opakowanie, moc	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3 miesięcy terapii [PLN]
wniosek dołączony do zlecenia MZ	Cabometyx, 30 tabl. powlekanych, 20 mg	██████████	██████████
	Cabometyx, 30 tabl. powlekanych, 40 mg	██████████	██████████
	łącznie koszt terapii		██████████
obwieszczenie MZ z dn. 18.02.2020	Cabometyx, 30 tabl. powlekanych, 20 mg	31 933,44 ^B	95 800,32 (brutto) ^B
	Cabometyx, 30 tabl. powlekanych, 40 mg	31 933,44 ^B	95 800,32 (brutto) ^B
	łącznie koszt terapii		191 600,64 (brutto)^B

^A podana we wniosku wartość netto terapii + VAT (8%)

^B cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (uwzględnienia VAT (8%) i marżę hurtową (5%)).

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcznej terapii wynosi ok. ██████████ PLN brutto. Koszt ten jest ██████████ niż ten wyliczony na podstawie obwieszczenia MZ.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej ceny leków (w tym RSS).

W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej dla ocenianej technologii lekowej, w związku z czym odstąpiono od przedstawienia jej kosztu.

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

Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Dostępne dane, tj. informacja o odsetku pacjentów z RCC o utkaniu innym niż jasnokomórkowe (od ~1% pacjentów dla CCPRCC do ~16% dla raka brodawkowatego), są niewystarczające by dokonać oszacowań populacji docelowej w niniejszym problemie decyzyjnym (brak danych o odsetku pacjentów leczonych w II linii).

Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w rozdziale 6. niniejszego opracowania.

8. Piśmiennictwo

Badania pierwotne	
Campbell 2018	Campbell MT, et al., Cabozantinib for the treatment of patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma: A retrospective analysis, Eur J Cancer. 2018 Nov;104:188-194.
Prisciandaro 2019	Prisciandaro M, et al., Safety and Efficacy of Cabozantinib for Metastatic Nonclear Renal Cell Carcinoma: Real-world Data From an Italian Managed Access Program, Am J Clin Oncol. 2019 Jan;42(1):42-45.
errata do publ. Prisciandaro 2019	Safety and Efficacy of Cabozantinib for Metastatic Nonclear Renal Cell Carcinoma: Real-world Data From an Italian Managed Access Program: Erratum, Am J Clin Oncol. 2019 Apr;42(4):412.
Rekomendacje kliniczne	
EAU 2020	EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020. ISBN 978-94-92671-07-3. https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/ (dostęp: 13.07.2020 r.)
EORTC-GU 2009	de Reijke T.M., et al., EORTC-GU group expert opinion on metastatic renal cell cancer. European Journal of Cancer 2009; 45: 765-773.
ESMO 2019	Escudier B, et al., Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2019 May 1;30(5):706-720. doi: 10.1093/annonc/mdz056.
ESMO 2020a (aktualizacja)	ESMO Guidelines Committee, eUpdate – Renal Cell Carcinoma Algorithm, opublikowane: 07.02.2020. https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/renal-cell-carcinoma/eupdate-renal-cell-carcinoma-algorithm (dostęp: 13.07.2020 r.).
ESMO 2020b (aktualizacja)	ESMO Guidelines Committee, eUpdate – Renal Cell Carcinoma Treatment Recommendations, opublikowane: 07.02.2020. https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/renal-cell-carcinoma/eupdate-renal-cell-carcinoma-treatment-recommendations (dostęp: 13.07.2020 r.).
ESMO 2020c (aktualizacja)	ESMO Guidelines Committee, eUpdate – Renal Cell Carcinoma Treatment Recommendations, opublikowane: 26.02.2020. https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/renal-cell-carcinoma/eupdate-renal-cell-carcinoma-treatment-recommendations-2 (dostęp: 13.07.2020 r.).
PTOK 2013	Stelmach A., i in.: Rak nerki w: Stelmach A., Potemski P. (red.): Nowotwory układu moczowopłucowego. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r.
PTU 2019	Nowotwór złośliwy nerki. Rekomendacje w zakresie kompleksowej opieki nad pacjentem. Raport opracowany przez: Polskie Towarzystwo Urologiczne, Konsultanta Krajowego w dziedzinie urologii, Konsultanta Krajowego w dziedzinie rehabilitacji medycznej, Fundację Eksperti dla Zdrowia. Warszawa, 14.05.2019.
Pozostałe publikacje	
ChPL Cabometyx	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cabometyx (data ostatniej aktualizacji EMA: 15.06.2020 r.)
Patel 2020	Patel S, Asarian A, Xiao P, Clear cell papillary renal cell carcinoma: a case report and literature review, J Surg Case Rep. 2019 Jun; 2019(6): rjz177.
KRN 2017	Didkowska J, et al., Nowotwory złośliwe w Polsce w 2017 roku, Ministerstwo Zdrowia, Warszawa 2019
ISUP 2013	Srigley JR, et al., The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia, 2013 Oct;37(10):1469-89.
Fus 2015	Fus Ł, Morfologia wariantów histopatologicznych raka nerkowokomórkowego i ich wpływ na terapię, Przegląd Urologiczny 2015/1 (89) (http://www.przegląd-urologiczny.pl/artypk.php?2755)
Shuch 2015	Shuch B, et al., Understanding Pathologic Variants of Renal Cell Carcinoma: Distilling Therapeutic Opportunities from Biologic Complexity, Eur Urol. 2015 Jan;67(1):85-97.
WHO 2016	Moch H, et al., The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs – Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours, Eur Urol. 2016 Jul;70(1):93-105.
Ross 2011	Ross H, Martignoni G, Argani P, Renal Cell Carcinoma With Clear Cell and Papillary Features, Arch Pathol Lab Med. 2012 Apr;136(4):391-9.
Zhao 2019	Zhao J, Eyzaguirre E, Clear Cell Papillary Renal Cell Carcinoma, Arch Pathol Lab Med. 2019 Sep;143(9):1154-1158.
OT.422.89.2019, OT.422.97.2019	Cabometyx (kabozantyn b) we wskazaniu rak nerki w ramach III oraz III i kolejnej linii leczenia (ICD-10 C64) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych (http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/262/RPT/ot.422.89.2019_ot.422.97.2019_cabometyx_rdtl_bip.pdf)

OT.422.51.2020	Sutent (sunityn b) we wskazaniu: rak nerkowokomórkowy niejasnokomórkowy (ICD-10: C64) w stadium rozsiewu (http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6745-109-2020-zlc)
RPA 33/2017	Rekomendacja nr 33/2017 z dnia 6 czerwca 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Cabometyx, kabozantynib – tabletki, 60 mg tabl. powl. 30 szt; Cabometyx, kabozantynib – tabletki, 40 mg tabl. powl. 30 szt; Cabometyx, kabozantynib – tabletki, 20 mg tabl. powl. 30 szt; w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki(ICD-10 C64)” (http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4948-049-2017-zlc)
SRP 55/2017	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 55/2017 z dnia 29 maja 2017 roku w sprawie oceny leku Cabometyx (kabozantynib), kod EAN: 3582186003947, w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki(ICD-10 C64)” (http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4948-049-2017-zlc)
SRP 56/2017	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 56/2017z dnia 29 maja2017roku w sprawie oceny leku Cabometyx (kabozantynib), kod EAN: 3582186003954,w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” (http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4948-049-2017-zlc)
SRP 57/2017	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 57/2017z dnia 29 maja 2017 roku w sprawie oceny leku Cabometyx (kabozantynib), kod EAN: 3582186003961, w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” (http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4948-049-2017-zlc)
RPA 92/2019	Rekomendacja nr 92/2019 z dnia 23 października 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych: Cabometyx, cabozantinibum, tabletki powlekane, 40 mg, 30 tabl., Cabometyx, cabozantin bum, tabletki powlekane, 20 mg, 30 tabl., Cabometyx, cabozantin bum, tabletki powlekane, 60 mg, 30 tabl., w ramach programu lekowego: „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” (http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6214-172-2019-zlc)
SRP 94/2019	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 94/2019z dnia 21 października2019roku w sprawie oceny leku Cabometyx (cabozantinibum) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” (http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6214-172-2019-zlc)
ORP 363/2019	Opinia Rady Przejrzystości nr 363/2019 z dnia 12 listopada2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Cabometyx (kabozantyn b) we wskazaniu: rak nerki (ICD-10: C64) w III i kolejnej linii leczenia (http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6367-243-2019-zlc)
OPA 96/2019	Opinia nr 96/2019 z dnia 14 listopada 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Cabometyx (kabozantynib), we wskazaniu: rak nerki (ICD-10: C64) w III i kolejnej linii leczenia, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6367-243-2019-zlc)
ORP 365/2019	Opinia Rady Przejrzystości nr 365/2019 z dnia 12 listopada 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Cabometyx (kabozantynib) we wskazaniu: rak nerki (ICD-10: C64) – III linia leczenia (http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6406-262-2019-zlc)
OPA 98/2019	Opinia nr 98/2019z dnia 14 listopada 2019 r.Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Cabometyx (kabozantynib), we wskazaniu: rak nerki (ICD-10: C64) -III linia leczenia, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6406-262-2019-zlc)
OPA 97/2019	Opinia nr 97/2019z dnia 14 listopada 2019r.Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Cabometyx (kabozantynib), we wskazaniu: rak nerki (ICD-10: C64) -III linia leczenia, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6408-263-2019-zlc)
ORP 366/2019	Opinia Rady Przejrzystości nr 366/2019 z dnia 12 listopada 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Cabometyx (kabozantynib) we wskazaniu: rak nerki (ICD-10: C64) – III linia leczenia (http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6410-264-2019-zlc)
OPA 99/2019	Opinia nr 99/2019 z dnia 14 listopada 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Cabometyx (kabozantynib), we wskazaniu: rak nerki (ICD-10: C64) -III linia leczenia, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6410-264-2019-zlc)

9. Załączniki

9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 06.07.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp cabozantinib/	3508
2	cabozantinib.ab,kw,ti.	1656
3	Cabometyx.ab,kw,ti.	8
4	Cabozanix.ab,kw,ti.	0
5	Cometriq.ab,kw,ti.	10
6	(XL 184 or XL184 or XL-184).ab,kw,ti.	221
7	(BMS 907351 or BMS907351 or BMS-907351).ab,kw,ti.	13
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	3702
9	exp renal cell carcinoma/	11978
10	(renal cell carcinoma or RCC).ab,kw,ti.	57633
11	(cancer or carcinoma or neoplasm*).ab,kw,ti.	2837664
12	renal.ab,kw,ti.	707631
13	11 and 12	106993
14	9 or 10 or 13	112794
15	(papilar* or papillar*).ab,kw,ti.	70854
16	14 and 15	6420
17	8 and 16	50

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 06.07.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#14	("cabozantin b"[Supplementary Concept] OR ((((((("cabozantinib"[Title/Abstract] OR "Cabometyx"[Title/Abstract] OR "Cometriq"[Title/Abstract] OR "XL-184"[Title/Abstract] OR "XL184"[Title/Abstract] OR "XL-184"[Title/Abstract] OR "BMS-907351"[Title/Abstract] OR "BMS907351"[Title/Abstract] OR "BMS-907351"[Title/Abstract])) AND (((("carcinoma, renal cell"[MeSH Terms] OR ("renal cell carcinoma"[Title/Abstract] OR "RCC"[Title/Abstract])) OR (((("cancer"[Title/Abstract] OR "carcinoma"[Title/Abstract] OR "neoplasm*"[Title/Abstract] AND "renal*"[Title/Abstract])) AND ("papilar*"[Title/Abstract] OR "papillar*"[Title/Abstract]))	11
#13	((("carcinoma, renal cell"[MeSH Terms] OR ("renal cell carcinoma"[Title/Abstract] OR "RCC"[Title/Abstract])) OR (((("cancer"[Title/Abstract] OR "carcinoma"[Title/Abstract] OR "neoplasm*"[Title/Abstract] AND "renal*"[Title/Abstract])) AND ("papilar*"[Title/Abstract] OR "papillar*"[Title/Abstract]))	3903
#12	"papilar*"[Title/Abstract] OR "papillar*"[Title/Abstract]	57252
#11	("carcinoma, renal cell"[MeSH Terms] OR ("renal cell carcinoma"[Title/Abstract] OR "RCC"[Title/Abstract])) OR (((("cancer"[Title/Abstract] OR "carcinoma"[Title/Abstract] OR "neoplasm*"[Title/Abstract] AND "renal*"[Title/Abstract]))	79420
#10	((("cancer"[Title/Abstract] OR "carcinoma"[Title/Abstract] OR "neoplasm*"[Title/Abstract] AND "renal*"[Title/Abstract]	72900
#9	"renal*"[Title/Abstract]	592242
#8	"cancer"[Title/Abstract] OR "carcinoma"[Title/Abstract] OR "neoplasm*"[Title/Abstract]	2249460
#6	"renal cell carcinoma"[Title/Abstract] OR "RCC"[Title/Abstract]	38350
#5	"carcinoma, renal cell"[MeSH Terms]	33112
#3	"cabozantinib"[Supplementary Concept] OR "cabozantinib"[Title/Abstract] OR "Cabometyx"[Title/Abstract] OR "Cometriq"[Title/Abstract] OR "XL-184"[Title/Abstract] OR "XL184"[Title/Abstract] OR "XL-184"[Title/Abstract] OR "BMS-907351"[Title/Abstract] OR "BMS907351"[Title/Abstract] OR "BMS-907351"[Title/Abstract]	887
#2	"cabozantinib"[Title/Abstract] OR "Cabometyx"[Title/Abstract] OR "Cometriq"[Title/Abstract] OR "XL-184"[Title/Abstract] OR "XL184"[Title/Abstract] OR "XL-184"[Title/Abstract] OR "BMS-907351"[Title/Abstract] OR "BMS907351"[Title/Abstract] OR "BMS-907351"[Title/Abstract]	843
#1	"cabozantinib"[Supplementary Concept]	349

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania: 06.07.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(cabozantinib):ti,ab,kw OR (Cabometyx):ti,ab,kw OR (Cabozanix):ti,ab,kw OR (Cometriq):ti,ab,kw	296
#2	(XL 184):ti,ab,kw OR (XL184):ti,ab,kw OR (XL-184):ti,ab,kw	59
#3	(BMS 907351):ti,ab,kw OR (BMS907351):ti,ab,kw OR (BMS-907351):ti,ab,kw	2
#4	#1 OR #2 OR #3	305
#5	MeSH descriptor: [Carcinoma, Renal Cell] explode all trees	916
#6	(renal cell carcinoma):ti,ab,kw OR (RCC):ti,ab,kw	3447
#7	(cancer):ti,ab,kw OR (carcinoma):ti,ab,kw OR (neoplasm*):ti,ab,kw	181934

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#8	(renal*):ti,ab,kw	56575
#9	#7 AND #8	7743
#10	#5 OR #6 OR #9	7873
#11	(papilar*):ti,ab,kw OR (papillar*):ti,ab,kw	1473
#12	#10 AND #11	105
#13	#4 AND #12	8