



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Cabometyx (kabozantynib)**  
**we wskazaniu:**  
**zaawansowany rak brodawkowaty nerki z przerzutami**  
**(ICD-10: C64.9)**

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

Nr: OT.422.77.2020

Data ukończenia: 22.07.2020 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

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AIAT</b>	aminotransferaza alaninowa
<b>AspAT</b>	aminotransferaza asparaginianowa
<b>ccRCC</b>	rak nerkowokomórkowy (ang. renal cell carcinoma)
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang confidence interval)
<b>cMET</b>	kinaza tyrozynowa MET (ang. tyrosine-protein kinase Met)
<b>EAU</b>	European Association of Urology
<b>ECOG</b>	skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology
<b>EMA</b>	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
<b>IMDC</b>	International Metastatic RCC Database Consortium
<b>KABO</b>	kabozantynib
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944)
<b>MCBS</b>	Magnitude of Clinical Benefit Scale
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>n</b>	liczba zdarzeń
<b>N</b>	liczba pacjentów
<b>n.o.</b>	nie osiągnięto
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>non-ccRCC</b>	rak nerkowokomórkowy niejasnokomórkowy (ang. non-clear cell renal cell carcinoma)
<b>non-ccmRCC</b>	rak nerkowokomórkowy niejasnokomórkowy z przerzutami (ang. non-clear cell metastatic renal cell carcinoma)
<b>PD</b>	choroba postępująca (ang. progressive disease)
<b>PD-1</b>	receptor programowanej śmierci 1 (ang. programmed cell death protein 1)
<b>PD-L1</b>	ligand dla receptora zaprogramowanej śmierci 1 (ang. programmed death-ligand 1)
<b>PTU</b>	Polskie Towarzystwo Urologiczne
<b>PR</b>	odpowiedź częściowa (ang. partial response)
<b>RDTL</b>	ratunkowy dostęp do technologii lekových
<b>RECIST</b>	kryteria oceny odpowiedzi na leczenie guzów litych (ang. response evaluation criteria in solid tumors)
<b>RPA</b>	rekomendacja Prezesa Agencji
<b>SD</b>	choroba stabilna (ang. stable disease)
<b>SRP</b>	stanowisko Rady Przejrzystości
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2020 r., poz. 695)
<b>TKI</b>	inhibitor kinazy tyrozynowej (ang. tyrosine-kinase inhibitor)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 695)
<b>VEGF</b>	czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (z ang. vascular endothelial growth factor)
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

## Spis treści

<b>Wykaz skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>4</b>
<b>1. Podsumowanie .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Problem decyzyjny .....</b>	<b>9</b>
2.1. Problem zdrowotny.....	10
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	10
2.3. Oceniana technologia.....	11
<b>3. Efektywność kliniczna i praktyczna .....</b>	<b>12</b>
3.1. Przegląd Agencji .....	12
3.1.1. Opis metodyki przeglądu .....	12
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu .....	12
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	13
3.2. Dodatkowe informacje.....	22
<b>4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania .....</b>	<b>24</b>
<b>5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....</b>	<b>25</b>
<b>6. Konkurencyjność cenowa .....</b>	<b>29</b>
<b>7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....</b>	<b>30</b>
<b>8. Piśmiennictwo .....</b>	<b>31</b>
<b>9. Załączniki.....</b>	<b>33</b>
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji .....	33

# 1. Podsumowanie

## Problem decyzyjny

Pismem z dnia 03.07.2020 r., znak PLD.4530.1652.2020.1.SG (data wpływu do Agencji 03.07.2020 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 á 60 mg, we wskazaniu: zaawansowany rak brodawkowaty nerki z przerzutami (ICD-10: C64.9) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Warto zauważyć, że we wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej: zmiany wtórne w węzłach chłonnych, wątrobie, nerkach, nadnerczach, trzustce, kościach; chory otrzymywał Temsirolimus w ramach programu lekowego – progresja choroby; rak brodawkowaty – niejasnokomórkowy.

Ponadto w dniu 10.07.2020 r., MZ przekazało drogą mailową dalsze informacje dotyczące pacjenta z wniosku: „Przysłany do zaopiniowania wniosek dotyczy 35-letniego chorego z progresją raka brodawkowatego (niejasnokomórkowego) nerki z przerzutami w węzłach chłonnych, wątrobie, nerkach, nadnerczach, trzustce i kościach po trzech miesiącach leczenia temsirolimusem w ramach dostępnego programu lekowego (od lutego do maja 2020). Rzadki typ nowotworu jest powodem braku danych na temat optymalnego postępowania terapeutycznego. Dysponujemy wiedzą opartą o analizy podgrup w dużych badaniach z randomizacją bądź badania na niewielkich liczebnie grupach chorych z różnymi rozpoznaniem niejasnokomórkowych nowotworów nerek. Chory jest młody. Pomimo znacznego zaawansowania i progresji w wielu narządach mięszszowych jego stan ogólny jest stabilny od grudnia 2019. Wobec wyczerpania dostępnych metod leczenia, braku standardów oraz danych wskazujących na skuteczność immunoterapii w rakach niejasnokomórkowych, niezależnie od linii leczenia zasadne jest podjęcie próby takiej terapii.” dr hab. n. med. Renata Zaucha Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej

## Problem zdrowotny

### Zaawansowany rak brodawkowaty nerki z przerzutami (ICD-10: C64.9)

W klasyfikacji ICD-10 (<https://icd.who.int/browse10/2019/en#/C64>) brak jest kodu C64.9, natomiast figuruje on w Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób dla Onkologii ([http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/ICD\\_O\\_3\\_PL.pdf](http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/ICD_O_3_PL.pdf)) i wskazuje „raka brodawkowatego nerkowokomórkowego”.

## Definicja

Rak brodawkowaty to drugi (po raku jasnokomórkowym) pod względem częstości podtyp histologiczny raka nerkowokomórkowego. W 10% przypadków stwierdza się jednoczesowe istnienie obustronnych, wielogniskowych zmian nowotworowych. Makroskopowo guzy mają postać litą lub lito-torbielowatą o czerwono-brązowej barwie i wyraźnej torebce rzekomej. Mikroskopowo widoczne są brodawkowate lub cewkowo-brodawkowate struktury, ogniska wapnienia i martwicy. Wyróżnia się dwa typy raka brodawkowatego nerki. 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, kwasochłoną cytoplazmę i większe, pleomorficzne jądro (stopień II–III wg Fuhrmana). Guzy w typie 2 z reguły mają większe rozmiary i wyższy stopień zaawansowania.

Rak nerkowokomórkowy jest najczęstszym typem litego nowotworu (ok. 90% wszystkich nowotworów złośliwych nerki). Wśród chorych dominują mężczyźni (1,5:1), a szczyt zachorowań obserwuje się między 60. a 70. rokiem życia.

Rak nerkowokomórkowy niejasnokomórkowy stanowi 1-20% wszystkich RCC.

Klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia wyróżnia 3 główne typy histologiczne raka nerki: typ jasnokomórkowy (80–90% przypadków), typ brodawkowaty (10–15% przypadków) i typ chromofobny (4–5% przypadków).

Typ brodawkowaty obejmuje dodatkowo 2 podtypy — podtyp 1 oraz charakteryzujący się gorszym rokowaniem podtyp 2.

## Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek

Wszyscy trzej eksperci kliniczni ankietowani przez Agencję w trakcie realizacji innego zlecenia, ale o zbliżonym ocenianym wskazaniu, tj. Sutent (sunitynib) we wskazaniu: rak nerkowokomórkowy niejasnokomórkowy (ICD-10: C64) w stadium rozsiewu [OT.422.51.2020] wskazali jako skutki następstw choroby lub stanu zdrowia:

przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba oraz obniżenie jakości życia

### **Efektywność kliniczna i praktyczna**

Do niniejszego opracowania włączono następujące badania:

- Campbell 2018 – badanie retrospektywne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kabozantynibu w I lub w kolejnych liniach leczenia u pacjentów z niejasnokomórkowym rakiem nerkowokomórkowym,
- Chanza 2019 – badanie retrospektywne kohortowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kabozantynibu w dowolnej linii leczenia u pacjentów z zaawansowanym niejasnokomórkowym rakiem nerkowokomórkowym,
- Prisciandaro 2019 – badanie retrospektywne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kabozantynibu w co najmniej II linii leczenia w przerzutowym, niejasnokomórkowym raku nerkowokomórkowym.

### SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA

Nie zidentyfikowano badań dotyczących skuteczności klinicznej.

### SKUTECZNOŚĆ PRAKTYCZNA

#### Campbell 2018

Spośród 30 pacjentów, 28 miało mierzalną chorobę. U 4 z nich (14,3%) potwierdzono odpowiedź częściową (ang. *partial response*, PR), w tym dwóch z nich miało raka typu brodawkowego. U 18 pacjentów (64,2%) odnotowano chorobę stabilną (ang. *stable disease*, SD), natomiast u 6 pacjentów (21,4%) najlepszą obiektywną odpowiedzią na leczenie była choroba postępująca (ang. *progressive disease*, PD).

Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 8,6 miesiąca [95%CI: 6,1; 14,7], mediana całkowitego czasu leczenia KABO wyniosła 15 miesięcy [95%CI: 8,6; 19,1], natomiast mediana przeżycia całkowitego wyniosła 25,4 miesiąca [95%CI: 15,3; 35,4] z medianą okresu obserwacji wynoszącą dla przeżycia całkowitego 20,6 miesiąca [95%CI: 11,4; 28,8] od momentu rozpoczęcia podawania KABO. Pięciu spośród 6 pacjentów, których najlepszą obiektywną odpowiedzią na leczenie była choroba postępująca, kontynuowało terapię KABO przez okres dłuższy niż 6 miesięcy (zakres: 7-26 miesięcy), z wolnym postępem choroby.

#### Chanza 2018

Obiektywną odpowiedź na leczenie, ocenianą przez badacza obecnego na miejscu, odnotowano u 30 ze 112 pacjentów (27% [95%CI: 19; 36]), w tym: 1 osoba z odpowiedzią całkowitą oraz 29 osób z odpowiedzią częściową

U 53 pacjentów (47%) najlepszą odpowiedzią na leczenie była choroba stabilna. U 74% [95%CI: 65; 82] wszystkich pacjentów odnotowano ogólną korzyść kliniczną. Czterech pacjentów nie podlegało ocenie odpowiedzi na leczenie przez wzgląd na zbyt krótki okres terapii (<8 tygodni).

Pacjent z brodawkowym rakiem nerkowokomórkowym, który osiągnął odpowiedź całkowitą, 37 miesięcy przed nawrotem choroby w formie przerzutów miał przeprowadzoną nefrektomię radykalną. Podczas leczenia pazopanibem w I linii, najlepszą odpowiedzią jako odnotowano była choroba stabilna. Leczenie to otrzymywał przez 30 tygodni przed usunięciem przerzutów w formie zmian skórnych. Po 3 miesiącach terapii KABO miał znaczącą odpowiedź częściową, a po 6 miesiącach terapii KABO osiągnął całkowitą odpowiedź na leczenie w płucach oraz węzłach chłonnych.

Mediana czasu do niepowodzenia leczenia wyniosła 6,7 miesiąca [95%CI: 5,5; 8,6].

Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 7,0 miesięcy [95%CI: 5,7; 9,0]. Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 12 miesięcy (9,2; 17,0), a 50 pacjentów zmarło.

Przeżycie całkowite w 6 miesiącu terapii wyniosło 79% (70-86%), natomiast w 12 miesiącu terapii wyniosło 51% (39-62%).

Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli obiektywną odpowiedź na leczenie różnił się w zależności od typu histologicznego raka nerkowokomórkowego i dla raka brodawkowego wynosił 27% [95%CI: 17; 40] – 18 z 66 pacjentów.

#### Prisciandaro 2019

W momencie analizy przeprowadzonej przez autorów badania mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 7,83 miesiąca (zakres: 0,4-13,4 miesiąca), podczas gdy mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta. Roczne przeżycie całkowite wyniosło około 60%.

Odpowiedź częściowa na leczenie (ang. *partial response*, PR), oceniana radiologicznie przy pomocy kryteriów RECIST 1.1, została zaobserwowana u 6 pacjentów (35%), podobnie jak choroba stabilna (ang. *stable disease*, SD), która również została zaobserwowana u 6 pacjentów (35%). Żaden z 17 obserwowanych pacjentów nie osiągnął całkowitej odpowiedzi na leczenie. U pozostałych 5 pacjentów (30%) odnotowano chorobę postępującą (ang. *progressive disease*, PD). U pacjentów z chorobą stabilną i postępującą mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wyniosła 5,67 miesiąca.

## BEZPIECZEŃSTWO

### Campbell 2018

U 17 pacjentów odnotowano konieczność zredukowania dawki KABO ze względu na skutki uboczne (ang. *side-effects*).

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi ogółem były: zmęczenie (63%), biegunka (57%), reakcje skórne dłoniowo-podeszwowe (37%), nadciśnienie (30%), spadek masy ciała/anoreksja (27%), nudności (23%), zapalenie błon śluzowych (13%), zakrzepica żył głębokich/zatorowość płucna (13%) oraz białkomocznicy (7%).

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3-4 były: zmęczenie (3%), reakcje skórne dłoniowo-podeszwowe (7%), nadciśnienie (7%), zakrzepica żył głębokich/zatorowość płucna (13%) oraz białkomocznicy (7%). Inne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 wystąpiły u 10% pacjentów.

### Chanza 2018

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi, jakiegokolwiek stopnia ciężkości, związanymi z zastosowanym leczeniem, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów były: zmęczenie (58 pacjentów; 52%), biegunka (38 pacjentów; 34%), toksyczność skórna (wysypka oraz erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa: 35 pacjentów, 31%), nudności (33 pacjentów; 29%), nadciśnienie (31 pacjentów; 28%), transaminazemia (24 pacjentów; 21%), zapalenie błon śluzowych (22 pacjentów; 20%), niedoczynność tarczycy (17 pacjentów; 15%), wymioty (11 pacjentów; 10%) oraz trombocytopenia (7 pacjentów; 6%).

U 17% pacjentów (19 osób) wystąpiły zdarzenia niepożądane 3 stopnia ciężkości. Najczęstszymi były: toksyczność skórna (5 pacjentów; 4%) i nadciśnienie (4 pacjentów; 4%).

U 5 pacjentów (7%) konieczne było przerwanie leczenia kabozantynibem z powodu jego toksyczności, u 51 pacjentów (46%) wymagało zmniejszenia dawki z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, natomiast u 44 pacjentów (39%) konieczne było czasowe lub trwałe zaprzestanie podawania KABO z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem.

### Prisciandaro 2019

Konieczność redukcja dawki KABO w związku ze zdarzeniami niepożądanymi wystąpiła u 8 pacjentów (47%) – u większości z nich (6 osób) redukcja następowała z dawki początkowej wynoszącej 60 mg. Tylko 1 pacjent (6%) przerwał leczenie w związku ze zdarzeniami niepożądanymi niezwiązanymi z rakiem nerkowokomórkowym.

Zdarzenia niepożądane jakiegokolwiek stopnia wystąpiły u 94% pacjentów. Najczęstszymi były: astenia (41%), biegunka (35%), zwiększenie poziomu aminotransferaz (35%), zapalenie błon śluzowych (35%), zespół dłoń-stopą (24%), niedoczynność tarczycy (24%), nudności (18%) oraz nadciśnienie (18%). Inne zdarzenia niepożądane związane z układem pokarmowym oraz sercowe zdarzenia niepożądane były zgłaszane z mniejszą częstotliwością.

Zdarzenia niepożądane 3 lub 4 stopnia wystąpiły u 41% pacjentów. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi 3 lub 4 stopnia były: biegunka i astenia – po 11% pacjentów.

## **Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania**

Wskazanie, którego dotyczy wnioszek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Cabometyx. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Otrzymano opinię Konsultanta Wojewódzkiego opiniującego wnioszek, dr hab. n. med. Renaty Zauchy, w której to opisuje: „Rzadki typ nowotworu jest powodem braku danych na temat optymalnego postępowania terapeutycznego. Dysponujemy wiedzą opartą o analizy podgrup w dużych badaniach z randomizacją bądź badania na niewielkich liczebnie grupach chorych z różnymi rozpoznaniem niejasnokomórkowych nowotworów

nerek. Chory jest młody. Pomimo znacznego zaawansowania i progresji w wielu narządach mięszzowych jego stan ogólny jest stabilny od grudnia 2019. Wobec wyczerpania dostępnych metod leczenia, braku standardów oraz danych wskazujących na skuteczność immunoterapii w rakach niejasnokomórkowych, niezależnie od linii leczenia zasadne jest podjęcie próby takiej terapii.”

### **Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna**

Odnalezione wytyczne kliniczne jako terapie alternatywne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu zamiast ocenianej technologii lekowej wskazują: sunitynib lub ewerolimus (NCCN 2020) lub niwolumab (ESMO 2019).

Sunitynib jest zalecany pacjentów uprzednio nieleczonych, natomiast ewerolimus jest nierefundowany w Polsce w rozpatrywanym wskazaniu, jednak należy do tej samej grupy terapeutycznej co temsyrolimus, który przyjmował już pacjent z wniosku.

Leczenie niwolumabem jest zalecane po uprzednim leczeniu TKI, więc sytuacja ta nie ma zastosowania w naszym przypadku, gdyż pacjent z wniosku był leczony uprzednio temsyrolimusem (lek z grupy mTOR).

Wytyczne kliniczne zalecają stosowanie tych leków na równi, nie wskazując możliwości ich sekwencyjnego stosowania.

Zatem można założyć, że dla pacjenta, który wykorzystał wszystkie refundowane opcje terapeutyczne, w tym temsyrolimus, zastosowanie ewerolimusu nie będzie uzasadnione klinicznie i nie będą one stanowić technologii alternatywnej stosowanej w rzeczywistej praktyce klinicznej.

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 dotychczasowe leczenie pacjenta (temsyrolimus) można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

Tym samym po wykorzystaniu aktualnie refundowanych technologii lekowych alternatywą dla ocenianej technologii lekowej będzie najprawdopodobniej najlepsze leczenie wspomagające (BSC), które z zasady jest technologią refundowaną w Polsce.

### **Konkurencyjność cenowa**

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-miesięcznej terapii wynosi: ██████████ zł brutto. Koszt ten jest ██████████ niż ten wyliczony na podstawie obwieszczenia MZ (95 800,32 zł brutto).

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

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

### **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. W opinii Konsultanta otrzymanej z MZ wynika, że typ nowotworu jest rzadki, informacja o odsetku pacjentów z RCC o utkaniu brodawkowatym jest niewystarczająca (zależnie od źródła informacji jest to ~16% przypadków lub 10-15%), gdyż nie jest znany odsetek leczonych temsirolimusem, oraz dodatkowo brak jest danych o odsetku pacjentów, którzy mogliby być leczeni 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.



## 2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 03.07.2020 r., znak PLD.4530.1652.2020.1.SG (data wpływu do Agencji 03.07.2020 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 á 60 mg, we wskazaniu: zaawansowany rak brodawkowaty nerki z przerzutami (ICD-10: C64.9) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Warto zauważyć, że we wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej: zmiany wtórne w węzłach chłonnych, wątrobie, nerkach, nadnerczach, trzustce, kościach; chory otrzymywał Temsirolimus w ramach programu lekowego – progresja choroby; rak brodawkowaty – niejasnokomórkowy.

Ponadto w dniu 10.07.2020 r., MZ przekazało drogą mailową dalsze informacje dotyczące pacjenta z wniosku: „Przysłany do zaopiniowania wniosek dotyczy 35-letniego chorego z progresją raka brodawkowatego (niejasnokomórkowego) nerki z przerzutami w węzłach chłonnych, wątrobie, nerkach, nadnerczach, trzustce i kościach po trzech miesiącach leczenia temsirolimusem w ramach dostępnego programu lekowego (od lutego do maja 2020). Rzadki typ nowotworu jest powodem braku danych na temat optymalnego postępowania terapeutycznego. Dysponujemy wiedzą opartą o analizy podgrup w dużych badaniach z randomizacją bądź badania na niewielkich liczebnie grupach chorych z różnymi rozpoznaniem niejasnokomórkowych nowotworów nerek. Chory jest młody. Pomimo znacznego zaawansowania i progresji w wielu narządach mięsaszowych jego stan ogólny jest stabilny od grudnia 2019. Wobec wyczerpania dostępnych metod leczenia, braku standardów oraz danych wskazujących na skuteczność immunoterapii w rakach niejasnokomórkowych, niezależnie od linii leczenia zasadne jest podjęcie próby takiej terapii.” dr hab. n. med. Renata Zaucha Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej

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)*.<sup>1</sup>

Jednym z kryteriów kwalifikacji do programu jest histologicznie potwierdzone rozpoznanie raka nerkowokomórkowego z przeważającym (powyżej 50% utkania) komponentem jasnokomórkowym, co wyklucza pacjenta z wniosku.

Aktualnie w Agencji trwa ocena produktu leczniczego Cabometyx, kabozantynib, tabletki á 40 mg i 20 mg we wskazaniu zbliżonym co analizowane (rak nerki [ICD10: C64] – II linia leczenia, wniosek dotyczy pacjenta z rozpoznaniem raka nerkowokomórkowego o utkaniu mieszanym: 70% papilarny, 30% jasnokomórkowy) w ramach RDTL [AOTMiT BIP 151/2019].

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 049/2017<sup>2</sup>, 050/2017<sup>2</sup>, 051/2017<sup>2</sup>]
- 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 172/2019<sup>3</sup>]
- 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 243/2019<sup>4</sup>, 262/2019<sup>5</sup>, 263/2019<sup>6</sup>, 264/2019<sup>7</sup>]

<sup>1</sup> kabozantyn b stosowany w II linii leczenia

<sup>2</sup> 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>)

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

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

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

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

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

## 2.1. Problem zdrowotny

Zaawansowany rak brodawkowaty nerki z przerzutami (ICD-10: C64.9)

W klasyfikacji ICD-10 (<https://icd.who.int/browse10/2019/en#/C64>) brak jest kodu C64.9, natomiast figuruje on w Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób dla Onkologii ([http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/ICD\\_O\\_3\\_PL.pdf](http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/ICD_O_3_PL.pdf)) i wskazuje „raka brodawkowatego nerkowokomórkowego”.

### Definicja

Rak brodawkowaty to drugi (po raku jasnokomórkowym) pod względem częstości podtyp histologiczny raka nerkowokomórkowego. W 10% przypadków stwierdza się jednoczesne istnienie obustronnych, wieloogniskowych zmian nowotworowych. Makroskopowo guzy mają postać litą lub lito-torbielowatą o czerwono-brązowej barwie i wyraźnej torebce rzekomej. Mikroskopowo widoczne są brodawkowate lub cewkowo-brodawkowate struktury, ogniska wapnienia i martwicy. Wyróżnia się dwa typy raka brodawkowatego nerki. 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, kwasochłoną cytoplazmę i większe, pleomorficzne jądro (stopień II–III wg Fuhrmana). Guzy w typie 2 z reguły mają większe rozmiary i wyższy stopień zaawansowania. Aberracje cytogenetyczne w raku brodawkowatym nerki są częste i zazwyczaj dotyczą dodatkowych chromosomów lub ich fragmentów: 7, 8q, 12q, 16p, 17 i 20.

Źródło: *Fus 2015*

### Epidemiologia

Rak nerkowokomórkowy jest najczęstszym typem litego nowotworu (ok. 90% wszystkich nowotworów złośliwych nerki). Wśród chorych dominują mężczyźni (1,5:1), a szczyt zachorowań obserwuje się między 60. a 70. rokiem życia.

Rak nerkowokomórkowy niejasnokomórkowy stanowi 1-20% wszystkich RCC.

Klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia wyróżnia 3 główne typy histologiczne raka nerki: typ jasnokomórkowy (80–90% przypadków), typ brodawkowaty (10–15% przypadków) i typ chromofobny (4–5% przypadków).

Typ brodawkowaty obejmuje dodatkowo 2 podtypy — podtyp 1 oraz charakteryzujący się gorszym rokowaniem podtyp 2.

Źródło: *PTOK 2013, OT.422.51.2020*

### Rokowanie

Na rokowanie u chorych na RNK 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 (HIF, *hypoxia inducible factor*) — nie mają na razie znaczenia praktycznego].

Źródło: *PTOK 2013*

## 2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

W poniższej tabeli przedstawiono informacje z opinii ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję w trakcie realizacji innego zlecenia, ale o zbliżonym ocenianym wskazaniu, tj. Sutent (sunitynib) we wskazaniu: rak nerkowokomórkowy niejasnokomórkowy (ICD-10: C64) w stadium rozsiewu [OT.422.51.2020].

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

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

**Tabela 1. Skutki następstw ocenianej choroby lub stanu zdrowia według ekspertów klinicznych**

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	prof. dr hab. n. med. M. Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	dr n. med. E. Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej	dr n. med. W. Bal Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
Przedwczesny zgon	X	X	X
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	X	X	X
Niezdolność do pracy	X	X	X
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	X	X	X
Obniżenie jakości życia	X	X	X

Ponadto, prof. Maciej Krzakowski doprecyzował, iż „wszystkie wymienione sytuacje mogą być następstwem zaawansowanego nowotworu złośliwego”. Również dr Wiesław Bal wskazał, że wskazane przez niego skutki następstw ocenianego wskazania dotyczą objawów zaawansowanego raka nerki. Natomiast zgodnie z opinią dr Emilii Filipczyk-Cisarż „bez wdrożenia w/w technologii, chory pozostanie bez leczenia onkologicznego, co nieuchronnie zmierza do w/w danych”.

Źródło: OT.422.51.2020

### 2.3. Oceniana technologia

**Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Cabometyx]**

<b>Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie</b>	Cabometyx (kabozantynib) tabletki à 60 mg
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Zaawansowany rak brodawkowaty nerki z przerzutami (ICD-10: C64.9)  <i>Szczegóły dotyczące populacji docelowej na podstawie zlecenia MZ:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiany wtórne w węzłach chłonnych, wątrobie, nerkach, nadnerczach, trzustce, kościach.</li> <li>• chory otrzymywał temsirolimus w ramach programu lekowego – progresja choroby</li> <li>• rak brodawkowaty – niejasnokomórkowy</li> </ul>
<b>Wskazania zarejestrowane</b>	<u>Rak nerkowokomórkowy (RCC)</u> Produkt leczniczy CABOMETYX jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC): - u nieleczonych wcześniej dorosłych pacjentów z grupy pośredniego lub niekorzystnego ryzyka - u dorosłych pacjentów, u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF). <u>Rak wątrobowokomórkowy (HCC)</u> Produkt leczniczy CABOMETYX jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu raka wątrobowokomórkowego (HCC) u dorosłych uprzednio leczonych sorafenibem.
<b>Wnioskowane dawkowanie</b>	60 mg raz na dobę
<b>Droga podania</b>	doustna
<b>Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia</b>	3 miesiące

Oceniane wskazanie należy uznać za pozarejestrycyjne (off-label), gdyż pacjent, którego dotyczy wniosek RDTL ma zaawansowanego raka nerkowokomórkowego i był wcześniej leczony, jednak substancja czynna, którą stosował, nie była terapią celowaną na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (temsirolimus).

### 3. Efektywność kliniczna i praktyczna

#### 3.1. Przegląd Agencji

##### 3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących zaawansowanego raka brodawkowatego nerki z przerzutami wykonano przeszukanie bazy informacji medycznej: PubMed. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 09.07.2020 r. Zastosowaną strategię wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

**Tabela 3. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	pacjenci z rakiem brodawkowatym nerkowokomórkowym i przerzutami, po niepowodzeniu I linii leczenia	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	kabozantyn b	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	dowolny	brak
Punkty końcowe (O)	dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	nie ograniczono	brak
Inne	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje w pełnym tekście,</li> <li>publikacje w języku angielskim lub polskim</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje w postaci abstraktu,</li> <li>publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia</li> </ul>

##### 3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Do niniejszego opracowania włączono następujące badania:

- Campbell 2018 – badanie retrospektywne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kabozantynibu w I lub w kolejnych liniach leczenia u pacjentów z niejasnokomórkowym rakiem nerkowokomórkowym,
- Chanza 2019 – badanie retrospektywne kohortowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kabozantynibu w dowolnej linii leczenia u pacjentów z zaawansowanym niejasnokomórkowym rakiem nerkowokomórkowym,
- Prisciandaro 2019 – badanie retrospektywne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kabozantynibu w co najmniej II linii leczenia w przerzutowym, niejasnokomórkowym raku nerkowokomórkowym.

**Tabela 4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu**

Badanie	Metodyka	Populacja
<b>Campbell 2018</b>  <u>Źródło finansowania:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>wsparcie z MD Anderson Cancer Centre Support grant,</li> <li>jeden z autorów otrzymywał wsparcie z Conquer Cancer Foundation Young Investigator Award oraz Kidney Cancer Association Young Investigator Award.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badanie retrospektywne, jednoramienne,</li> <li>jednoośrodkowe,</li> <li>okresu obserwacji: pacjenci leczeni pomiędzy styczniem 2013 r., a styczniem 2017 r.,</li> <li>interwencja: kabozantynib (KABO) – stosowane początkowe dawki były zależne od czasu w jakim rozpoczynano leczenie, w związku ze zmieniającymi się w czasie zaleceniami. Mediana początkowej dawki KABO wyniosła 60 mg (zakres: 20-140 mg) dziennie.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci z przerzutowym, niejasnokomórkowym rakiem nerkowokomórkowym.</li> </ul> <u>Wcześniejsze leczenie:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie ograniczono – którakolwiek linia leczenia.</li> </ul> <u>Liczba pacjentów:</u> 30 os.

<p><b>Chanza 2019</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badanie retrospektywne, kohortowe,</li> <li>• wielośrodkowe,</li> <li>• okres obserwacji: mediana wyniosła 11 miesięcy (IQR: 6-18), zbierano dane z lat 2015-2018,</li> <li>• interwencja: kabozantynib (KABO). Podawany w standardowej dawce 60 mg dziennie u 93 pacjentów (83%), a u 19 pacjentów (17%) w dawce 40 mg dziennie (u dwóch z nich w dalszej części trwania badania, dawka została zwiększona do 60 mg).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z potwierdzonym niejasnokomórkowym rakiem nerkowokomórkowym (wykluczano pacjentów z etiologią mieszaną, tzn. komponentą raka jasnokomórkowego),</li> <li>• choroba przerzutowa.</li> </ul> <p><u>Wcześniejsze leczenie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nie ograniczono – którakolwiek linia leczenia.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 112 os.</p>
<p><b>Prisciandaro 2019</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji (wymieniono konflikt interesów lub ich brak u poszczególnych autorów badania).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badanie retrospektywne, jednoramienne,</li> <li>• wielośrodkowe,</li> <li>• okres obserwacji pacjentów: od 14.09.2016 r. do 16.01.2018 r.,</li> <li>• interwencja: kabozantynib (KABO) podawany doustnie w dawce 60 mg jednorazowo w ciągu dnia przez 28 dni cyklu. Niższe początkowe dawki (40 mg) były przepisywane pacjentom w gorszym stanie klinicznym. W przypadku dobrej tolerancji leku, dawka była zwiększana do 60 mg. Modyfikacje leczenia (włączając w to przerwanie podawania KABO i redukcje dawki) były dostosowywane w celu uniknięcia wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Dawka KABO mogła być najpierw obniżona do 40 mg dziennie, a następnie, jeżeli była taka konieczność, do 20 mg dziennie. 11 pacjentów przyjmowało początkową dawkę KABO w wysokości 60 mg, natomiast 6 osób w dawce 40 mg przez wzgląd na stan kliniczny, wiek i choroby współistniejące.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci w wieku 18 lat i więcej,</li> <li>• zaawansowany lub przerzutowy niejasnokomórkowy rak nerkowokomórkowy,</li> <li>• mierzalne zmiany (włączając w to przerzuty do mózgu),</li> <li>• stan sprawności wg ECOG mieszczący się w zakresie 0-2,</li> <li>• rekomendowało się co najmniej 28 dni przerwy od zakończenia ostatniej terapii (chemioterapii, biochemioterapii, operacji, radioterapii, immunoterapii).</li> </ul> <p><u>Wcześniejsze leczenie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjent musiał otrzymać co najmniej jedno leczenie przeciwnowotworowe na chorobę przerzutową (cytokiny, chemioterapia, inhibitory kinazy tyrozynowych, przeciwciała monoklonalne (włączając w to te celowane na VEGF, receptor PD-1 oraz PD-L1).</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 17 os.</p>

Zidentyfikowanymi ograniczeniami badań/analizy są:

- Campbell 2018:
  - ✓ część z pacjentów włączonych do badania miała inny niż brodawkowy typ histologiczny raka niejasnokomórkowego nerkowokomórkowego (57% miało raka brodawkowego),
  - ✓ 10% pacjentów nie przyjmowało wcześniej żadnej terapii, 23% pacjentów miało wcześniej jedną terapię, natomiast reszta pacjentów (67%) miało więcej niż jedną wcześniejszą terapię,
  - ✓ 3% pacjentów przyjmowało wcześniej temsyrolimus,
- Chanza 2019:
  - ✓ część z pacjentów włączonych do badania miała inny niż brodawkowy typ histologiczny raka niejasnokomórkowego nerkowokomórkowego (59% miało raka brodawkowego),
  - ✓ 20% pacjentów nie przyjmowało wcześniej żadnej terapii, 28% pacjentów miało wcześniej jedną terapię, 29% pacjentów miało wcześniej dwie terapie, natomiast reszta pacjentów (24%) miało trzy lub więcej wcześniejszych terapii,
  - ✓ nie zidentyfikowano informacji jaki odsetek pacjentów przyjmował temsyrolimus jako wcześniejsze leczenie. W charakterystyce pacjentów wskazano, że wśród pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni: 35% pacjentów przyjmowało wcześniej inhibitor kinazy tyrozynowej, 11% pacjentów przyjmowało wcześniej immunoterapię, 32% pacjentów przyjmowało wcześniej inhibitor kinazy tyrozynowej oraz immunoterapię, natomiast 3% pacjentów przyjmowało inny lek,
- Prisciandaro 2019:
  - ✓ część z pacjentów włączonych do badania miała inny niż brodawkowy typ histologiczny raka niejasnokomórkowego nerkowokomórkowego (71% miało raka brodawkowego),
  - ✓ 6% pacjentów miało wcześniej jedną terapię, 24% pacjentów miało wcześniej dwie terapie, natomiast reszta pacjentów (70%) miało więcej niż dwie wcześniejsze terapie.

### 3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

#### **SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA**

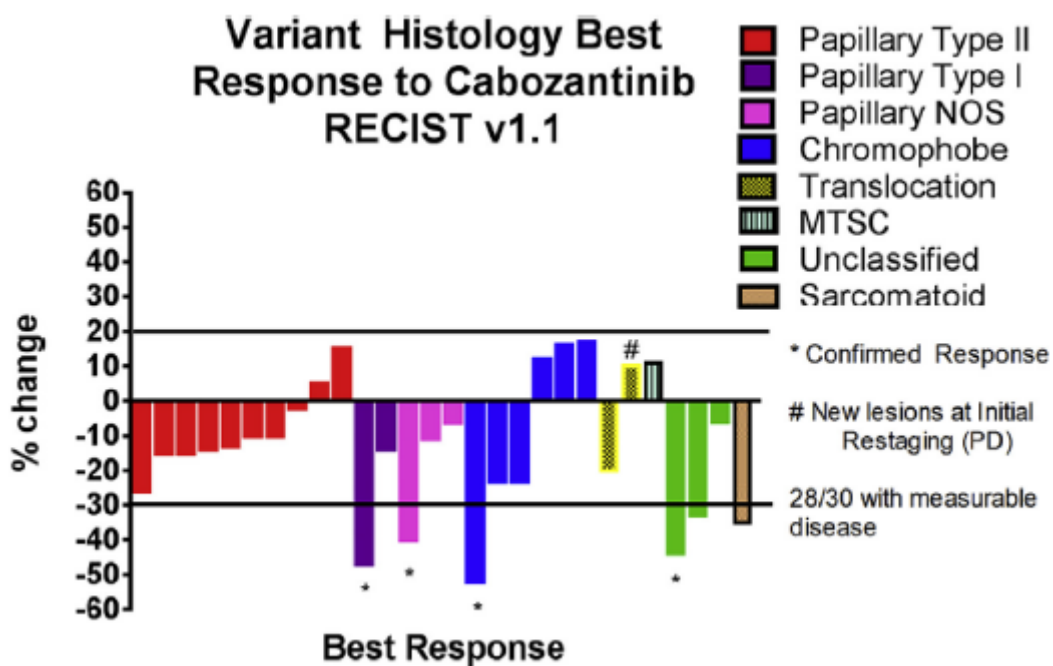
Nie zidentyfikowano badań dotyczących skuteczności klinicznej.

#### **SKUTECZNOŚĆ PRAKTYCZNA**

❖ **Campbell 2018**Wyniki dla całej badanej kohorty

Spośród 30 pacjentów, 28 miało mierzalną chorobę. U 4 z nich (14,3%) potwierdzono odpowiedź częściową (ang. *partial response*, PR), w tym dwóch z nich miało raka typu brodawkowego. U 18 pacjentów (64,2%) odnotowano chorobę stabilną (ang. *stable disease*, SD), natomiast u 6 pacjentów (21,4%) najlepszą obiektywną odpowiedzią na leczenie była choroba postępująca (ang. *progressive disease*, PD).

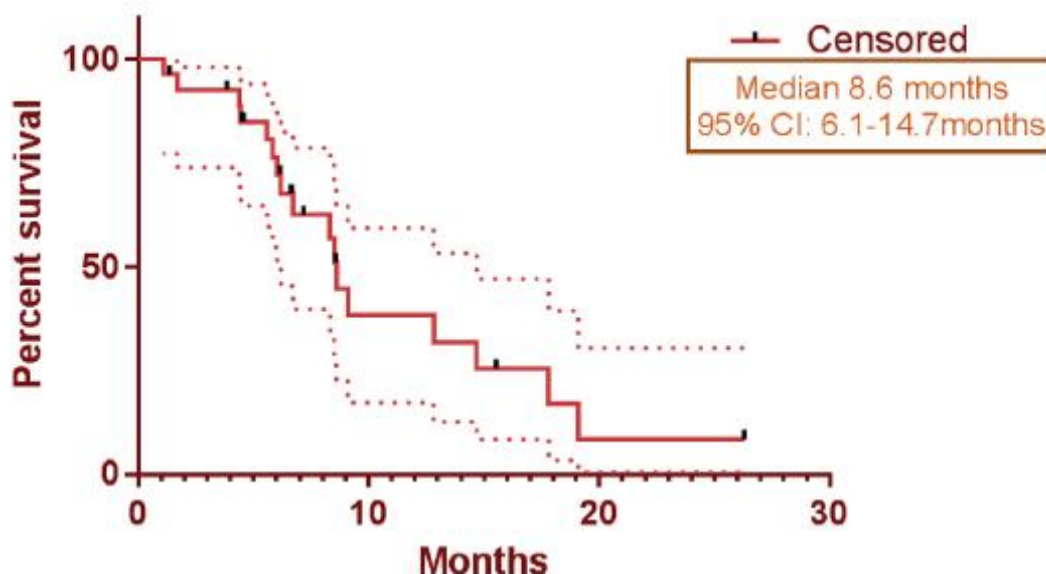
Poniższa rycina przedstawia najlepszą zmierzoną odpowiedź na leczenie w porównaniu z wynikami z początku badania.



Rycina 1. Wykres wodospadowy - najlepsza zmierzona odpowiedź na leczenie w porównaniu z wynikami wyjściowymi

Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 8,6 miesiąca [95%CI: 6,1; 14,7], mediana całkowitego czasu leczenia KABO wyniosła 15 miesięcy [95%CI: 8,6; 19,1], natomiast mediana przeżycia całkowitego wyniosła 25,4 miesiąca [95%CI: 15,3; 35,4] z medianą okresu obserwacji wynoszącą dla przeżycia całkowitego 20,6 miesiąca [95%CI: 11,4; 28,8] od momentu rozpoczęcia podawania KABO. Pięciu spośród 6 pacjentów, których najlepszą obiektywną odpowiedzią na leczenie była choroba postępująca, kontynuowało terapię KABO przez okres dłuższy niż 6 miesięcy (zakres: 7-26 miesięcy), z wolnym postępowaniem choroby.

Poniższa rycina przedstawia krzywą Kaplan-Meier'a dla przeżycia wolnego od progresji choroby.



Rycina 2. Przeżycie wolne od progresji choroby

#### Wyniki dla pacjentów leczonych uprzednio terapią celowaną na MET

Dwie z osób włączonych do badania Campbell 2018, przed rozpoczęciem leczenia KABO, przyjmowało sawolitynib w I linii leczenia w badaniu klinicznym (pierwszy z pacjentów przyjmował sawolitynib 4 miesiące przed progresją choroby, a drugi pacjent 1,5 miesiąca do momentu potwierdzenia progresji choroby). Dla obu z nich leczenie KABO było II linią leczenia. Oboje mieli raka nerkowokomórkowego brodawkowatego. U pierwszego z nich odnotowano odpowiedź częściową na leczenie KABO i pozostawał on nim leczony przez 20,7 miesiąca, u drugiego z nich odnotowano chorobę stabilną, jako najlepszą odpowiedź na leczenie, z przeżyciem wolnym od progresji choroby wynoszącym 9,1 miesiąca oraz całkowitym czasem leczenia KABO wynoszącym 17 miesięcy.

#### ❖ Chanza 2018

Obiektywną odpowiedź na leczenie, ocenianą przez badacza obecnego na miejscu, odnotowano u 30 ze 112 pacjentów (27% [95%CI: 19; 36], w tym: 1 osoba z odpowiedzią całkowitą oraz 29 osób z odpowiedzią częściową

U 53 pacjentów (47%) najlepszą odpowiedzią na leczenie była choroba stabilna. U 74% [95%CI: 65; 82] wszystkich pacjentów odnotowano ogólną korzyść kliniczną. Czterech pacjentów nie podlegało ocenie odpowiedzi na leczenie przez wzgląd na zbyt krótki okres terapii (<8 tygodni).

Pacjent z brodawkowatym rakiem nerkowokomórkowym, który osiągnął odpowiedź całkowitą, 37 miesięcy przed nawrotem choroby w formie przerzutów miał przeprowadzoną nefrektomię radykalną. Podczas leczenia pazopanibem w I linii, najlepszą odpowiedzią jako odnotowano była choroba stabilna. Leczenie to otrzymywał przez 30 tygodni przed usunięciem przerzutów w formie zmian skórnych. Po 3 miesiącach terapii KABO miał znaczącą odpowiedź częściową, a po 6 miesiącach terapii KABO osiągnął całkowitą odpowiedź na leczenie w płucach oraz węzłach chłonnych.

W momencie analizy danych, 74 pacjentów przerwało leczenie KABO, podczas gdy 38 osób pozostawało w trakcie terapii KABO. Powody niepowodzenia leczenia obejmowały: progresję choroby (63 pacjentów; 85%), toksyczność leczenia (5 pacjentów; 7%), preferencje pacjenta (2 osoby; 3%), preferencje lekarza (1 pacjent; 1%) oraz inne (3 pacjentów; 4%).

Mediana czasu do niepowodzenia leczenia wyniosła 6,7 miesiąca [95%CI: 5,5; 8,6].

Odsetek pacjentów, którzy nie doświadczyli niepowodzenia leczenia w 6 miesiącu terapii wyniósł 55% (44-64%), natomiast w 12 miesiącu terapii wyniósł 27% (18-38%).

Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 7,0 miesiący [95%CI: 5,7; 9,0]. Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 12 miesięcy (9,2; 17,0), a 50 pacjentów zmarło.

Przeżycie całkowite w 6 miesiącu terapii wyniosło 79% (70-86%), natomiast w 12 miesiącu terapii wyniosło 51% (39-62%).

Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli obiektywną odpowiedź na leczenie różnił się w zależności od typu histologicznego raka nerkowokomórkowego i dla raka brodawkowego wynosił 27% [95%CI: 17; 40] – 18 z 66 pacjentów.

U 30 pacjentów, którzy mieli guz z cechami mięsakowatymi, 6 osiągnęło obiektywną odpowiedź na leczenie (20% [95%CI: 8; 39]), mediana czasu do niepowodzenia leczenia wyniosła 5,1 miesiąca [95%CI: 2,8; 6,2], a 12-miesięczne przeżycie całkowite wyniosło 25% [95%CI: 8; 47]. U 13 z 51 pacjentów z guzem bez cech mięsakowatych odnotowano obiektywną odpowiedź na leczenie (25% [95%CI: 14; 40]), mediana czasu do niepowodzenia leczenia wyniosła 7,4 miesiąca [95%CI: 4,6; 11,0], a 12-miesięczne przeżycie całkowite wyniosło 48% [95%CI: 31; 64].

Biorąc pod uwagę rokowanie (wg IMDC), wśród 9 pacjentów z rokowaniem korzystnym (ang. favourable-risk disease) odnotowano najdłuższy czas do niepowodzenia leczenia (11 miesięcy [95%CI: 6,2; n.o.]), podczas gdy wśród 71 pacjentów z rokowaniem pośrednim (ang. intermediate-risk disease) wyniósł on 6 miesięcy [95%CI: 4,6; 7,8], a wśród 29 pacjentów z rokowaniem niekorzystnym (ang. poor-risk disease) wyniósł 8,0 miesięcy [95%CI: 3,7; 15,9].

Żaden z pacjentów nie miał przerzutów wyłącznie w kościach, ale wśród 49 pacjentów jednym z miejsc przerzutów raka nerkowokomórkowego były kości. Wśród tych osób 20% osiągnęło obiektywną odpowiedź na leczenie [95%CI: 10; 34] – korzyść kliniczną odnotowano u 78% z nich [95%CI: 63; 88], a 12-miesięczne przeżycie całkowite wyniosło 44% [95%CI: 27; 60]. Natomiast wśród 63 pacjentów bez przerzutów w kościach 32% [95%CI: 21; 45] osiągnęło obiektywną odpowiedź na leczenie – korzyść kliniczną odnotowano u 71% z nich [95%CI: 59; 82], a 12-miesięczne przeżycie całkowite wyniosło 57% [95%CI: 41; 71].

W publikacji przedstawiono również wyniki leczenia osiągnięte w zależności od linii leczenia jaką stanowił KABO. W porównaniu pacjentów wcześniej nieleczonych, do osób, dla których KABO stanowił kolejną linię leczenia: odsetek pacjentów, którzy osiągnęli obiektywną odpowiedź na leczenie wyniósł odpowiednio 23% [95%CI: 8; 45] oraz 28% [95%CI: 19; 38], natomiast 12-miesięczne przeżycie całkowite wyniosło odpowiednio 60% [95%CI: 29; 81] oraz 49% [95%CI: 36; 61].

Analizując wyniki w odniesieniu do typu leczenia, jakie przyjmował wcześniej pacjent odsetki pacjentów, którzy osiągnęli obiektywną odpowiedź na leczenie wyniosły: 28% [95%CI: 15; 45] u pacjentów leczonych wcześniej jedynie inhibitorem kinazy tyrozynowej, 33% [95%CI: 10; 65] u pacjentów leczonych wcześniej jedynie immunoterapią oraz 28% [95%CI: 14; 45] u pacjentów leczonych wcześniej zarówno inhibitorem kinazy tyrozynowej, jak i immunoterapią. 12-miesięczne przeżycie całkowite wyniosło odpowiednio 54% [95%CI: 36; 70], 27% [95%CI: 1; 66] oraz 48% [95%CI: 28; 66].

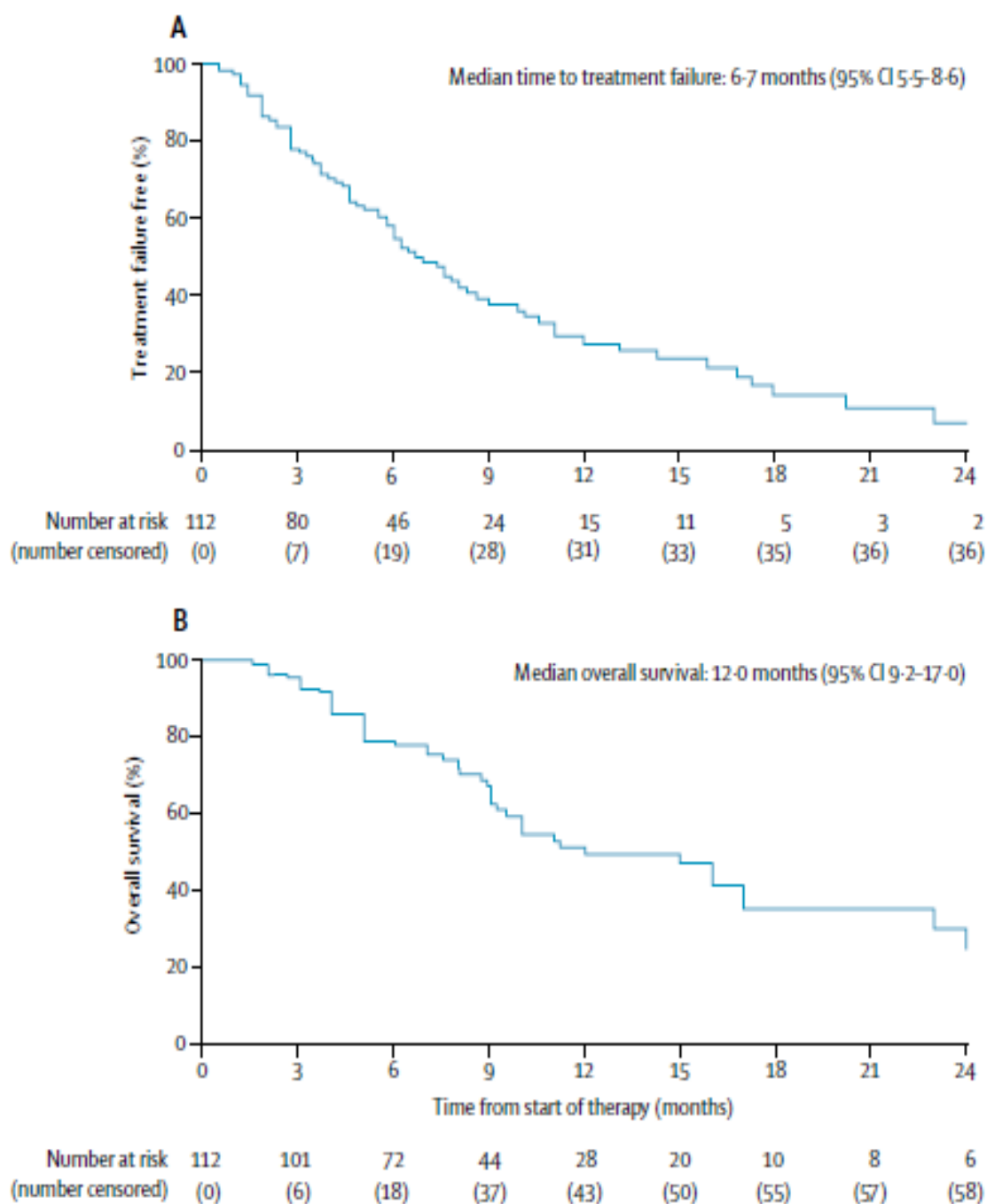
Szczegóły zostały przedstawione na poniższych rycinach oraz w tabeli.

**Tabela 5. Punkty końcowe dotyczące skuteczności z badania Chanza 2019**

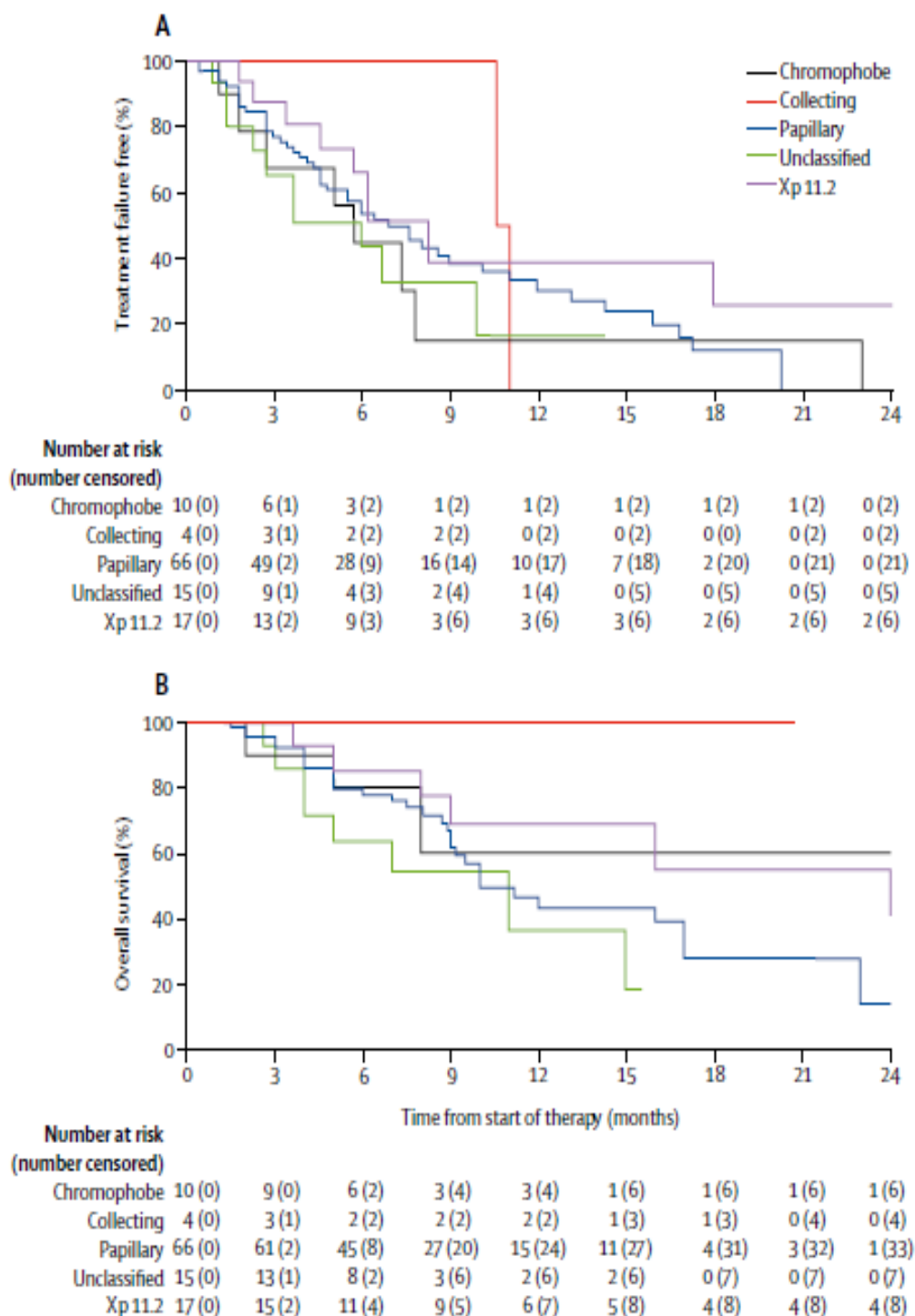
Grupa	Ogólna odpowiedź na leczenie		Korzyść kliniczna		Mediana czasu do niepowodzenia leczenia [95%CI]	12-miesięczne przeżycie całkowite [95%CI]
	n/N	% [95%CI]	n/N	% [95%CI]		
Ogólna kohorta	30/112	27 [19; 36]	83/112	74 [65; 82]	6,7 [5,5; 8,6]	51% [39; 62]
<b>Wyniki w podziale na tym histologiczny nowotworu</b>						
Brodawkowaty	18/66	27 [17; 40]	48/66	73 [60; 83]	6,9 [4,6; 10,1]	46 [31; 60]
Guz z translokacją Xp11.2	5/17	29 [10; 56]	14/17	82 [57; 96]	8,3 [4,6; n.o.]	69 [36; 87]
Niesklasyfikowany	2/15	13 [2; 40]	10/15	67 [38; 88]	6,0 [1,4; 9,9]	36 [8; 67]
Chromofobowy	3/10	30 [7; 65]	7/10	70 [35; 93]	5,7 [1,1; 7,8]	60 [16; 87]
Nowotwór wywodzący się z kanałków zbiorczych	2/4	50 [7; 93]	4/4	100 [40; 99]	-	-



Grupa	Ogólna odpowiedź na leczenie		Korzyść kliniczna		Mediana czasu do niepowodzenia leczenia [95%CI]	12-miesięczne przeżycie całkowite [95%CI]
	n/N	% [95%CI]	n/N	% [95%CI]		
<b>Wyniki w podziale na linię leczenia KABO</b>						
I linia	5/22	23 [8; 45]	18/22	82 [60; 95]	7,6 [5,5; 17,2]	60 [29; 81]
II lub kolejna linia	25/90	28 [19; 38]	65/90	72 [62; 81]	6,2 [4,6; 8,6]	49 [36; 61]
<b>Wyniki w podziale na wcześniejszą terapię systemową</b>						
Immunoterapia	4/12	33 [10; 65]	10/12	83 [52; 98]	5,1 [1,8; 7,8]	27 [1; 66]
Inhibitor kinazy tyrozynowej	11/39	28 [15; 45]	24/39	62 [45; 77]	6,2 [3,4; 10,6]	54 [36; 70]
Inhibitor kinazy tyrozynowej i immunoterapia	10/36	28 [14; 45]	28/36	78 [61; 90]	6,9 [4,6; 11,0]	48 [28; 66]
Inne	0/3	0	3/3	100 [29; 99]	-	-
<b>Wyniki w podziale na obecność lub brak w guzie cech mięsakowatych</b>						
Obecność cech mięsakowatych w guzie	6/30	20 [8; 39]	23/30	77 [58; 90]	5,1 [2,8; 6,2]	25 [8; 47]
Brak obecności cech mięsakowatych w guzie	13/51	25 [14; 40]	34/51	67 [52; 79]	7,4 [4,6; 11,0]	48 [31; 64]
<b>Wynik w podziale na rokowanie wg IMDC</b>						
Korzystne	5/9	56 [21; 86]	8/9	89 [52; 99]	11,0 [6,2; n.o.]	67 [19; 90]
Pośrednie	15/71	21 [12; 32]	52/71	73 [61; 83]	6,0 [4,6; 7,8]	51 [36; 64]
Niekorzystne	9/29	31 [15; 51]	21/29	72 [53; 87]	8,0 [3,7; 15,9]	46 [23; 66]
<b>Wyniki w podziale na obecność przerzutów w kościach</b>						
Obecność przerzutów w kościach	10/49	20 [10; 34]	38/49	78 [63; 88]	6,9 [4,8; 9,0]	44 [27; 60]
Brak przerzutów w kościach	20/63	32 [21; 45]	45/63	71 [59; 82]	6,4 [4,6; 11,0]	57 [41; 71]



Rycina 3. Oszacowanie Kaplan-Meier'a dla: A – czas do niepowodzenia leczenia; B – przeżycia całkowitego

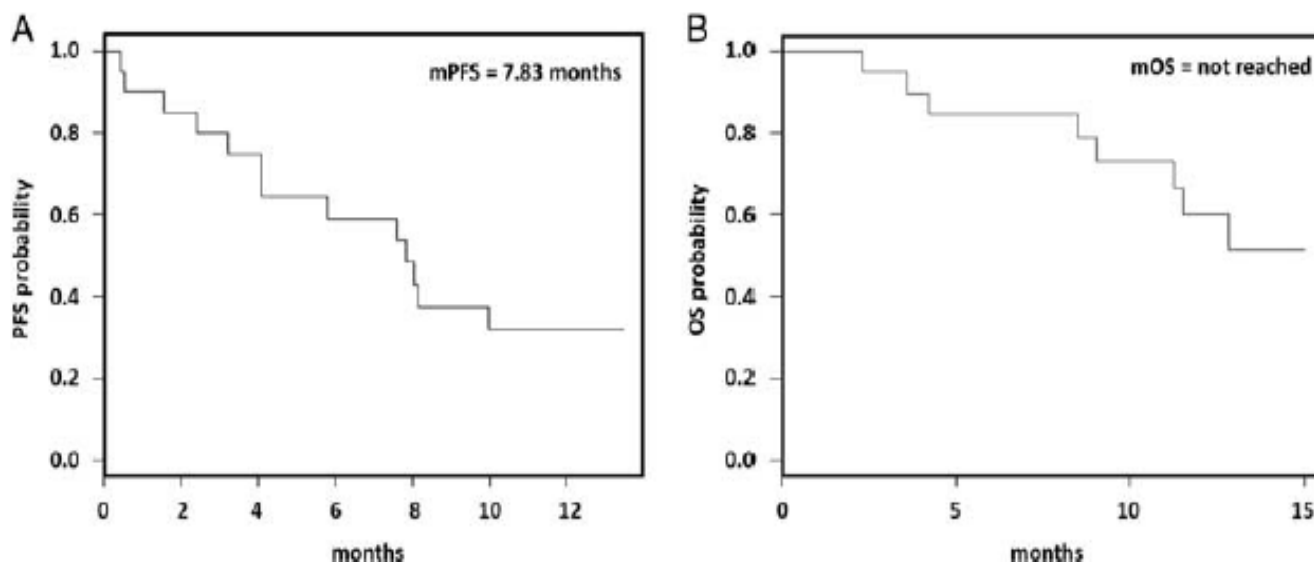


Rycina 4. Oszacowanie Kaplan-Meier'a dla: A – czas do niepowodzenia leczenia; B – przeżycia całkowitego (z podziałem na typ histologiczny nowotworu)

#### ❖ Prisciandaro 2019

W momencie analizy przeprowadzonej przez autorów badania mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 7,83 miesiąca (zakres: 0,4-13,4 miesiąca), podczas gdy mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta. Roczne przeżycie całkowite wyniosło około 60%.

Szczegóły zostały przedstawione na rycinie poniżej.



Rycina 5. A – przeżycie wolne od progresji choroby; B – przeżycie całkowite

Odpowiedź częściowa na leczenie (ang. *partial response*, PR), oceniana radiologicznie przy pomocy kryteriów RECIST 1.1, została zaobserwowana u 6 pacjentów (35%), podobnie jak choroba stabilna (ang. *stable disease*, SD), która również została zaobserwowana u 6 pacjentów (35%). Żaden z 17 obserwowanych pacjentów nie osiągnął całkowitej odpowiedzi na leczenie. U pozostałych 5 pacjentów (30%) odnotowano chorobę postępującą (ang. *progressive disease*, PD). U pacjentów z chorobą stabilną i postępującą mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wyniosła 5,67 miesiąca.

## BEZPIECZEŃSTWO

### ❖ Campbell 2018

U 17 pacjentów odnotowano konieczność zredukowania dawki KABO ze względu na skutki uboczne (ang. *side-effects*).

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi ogółem były: zmęczenie (63%), biegunka (57%), reakcje skórne dłoniowo-podeszwowe (37%), nadciśnienie (30%), spadek masy ciała/anoreksja (27%), nudności (23%), zapalenie błon śluzowych (13%), zakrzepica żył głębokich/zatorowość płucna (13%) oraz białkomocz nerczycowy (7%).

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3-4 były: zmęczenie (3%), reakcje skórne dłoniowo-podeszwowe (7%), nadciśnienie (7%), zakrzepica żył głębokich/zatorowość płucna (13%) oraz białkomocz nerczycowy (7%). Inne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 wystąpiły u 10% pacjentów.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 6. Zdarzenia niepożądane z badania Campbell 2018

Punkt końcowy	Jakikolwiek stopień ciężkości (%)	1 lub 2 stopnia ciężkości (%)	3 lub 4 stopnia ciężkości (%)
Zmęczenie	63	60	3
Biegunka	57	57	-
Reakcje skórne dłoniowo-podeszwowe	37	30	7
Nadciśnienie	30	23	7
Spadek masy ciała/anoreksja	27	27	-
Nudności	23	23	-
Zapalenie błon śluzowych	13	13	-

Punkt końcowy	Jakiegokolwiek stopień ciężkości (%)	1 lub 2 stopnia ciężkości (%)	3 lub 4 stopnia ciężkości (%)
Zakrzepica żył głębokich/zatorowość płucna	13	-	13
Białkomocz nerczycowy	7	-	7
Inne	-	-	10

#### ❖ Chanza 2018

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi, jakiegokolwiek stopnia ciężkości, związanymi z zastosowanym leczeniem, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów były: zmęczenie (58 pacjentów; 52%), biegunka (38 pacjentów; 34%), toksyczność skórna (wysypka oraz erytrodyzesteza dłoniowo-podeszwowa: 35 pacjentów, 31%), nudności (33 pacjentów; 29%), nadciśnienie (31 pacjentów; 28%), transaminazemia (24 pacjentów; 21%), zapalenie błon śluzowych (22 pacjentów; 20%), niedoczynność tarczycy (17 pacjentów; 15%), wymioty (11 pacjentów; 10%) oraz trombocytopenia (7 pacjentów; 6%).

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 7. Zdarzenia niepożądane z badania Chanza 2019**

Punkt końcowy	1 / 2 stopień ciężkości, n (%)	3 stopień ciężkości, n (%)	Nieznany stopień ciężkości, n (%)
Zmęczenie	42 (38)	2 (2)	14 (13)
Biegunka	26 (23)	3 (3)	9 (8)
Toksyczność skórna (wysypka oraz erytrodyzesteza dłoniowo-podeszwowa)	18 (16)	5 (4)	12 (11)
Nudności	24 (21)	0	9 (8)
Nadciśnienie	22 (20)	4 (4)	5 (4)
Transaminazemia	19 (17)	1 (1)	4 (4)
Zapalenie błon śluzowych	14 (13)	1 (1)	7 (6)
Niedoczynność tarczycy	12 (11)	0	5 (4)
Wymioty	6 (5)	0	5 (4)
Trombocytopenia	6 (5)	1 (1)	0
Duszność	3 (3)	0	2 (2)
Białkomocz	0	1 (1)	2 (2)
Neutropenia	3 (3)	0	0
Inne	5 (4)	3 (3)	10 (9)

U 17% pacjentów (19 osób) wystąpiły zdarzenia niepożądane 3 stopnia ciężkości. Najczęstszymi były: toksyczność skórna (5 pacjentów; 4%) i nadciśnienie (4 pacjentów; 4%).

U 5 pacjentów (7%) konieczne było przerwanie leczenia kabozantynibem z powodu jego toksyczności, u 51 pacjentów (46%) wymagało zmniejszenia dawki z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, natomiast u 44 pacjentów (39%) konieczne było czasowe lub trwałe zaprzestanie podawania KABO z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem.

W trakcie trwania obserwacji odnotowano 69 zgonów (63 z nich nastąpiły w związku z progresją choroby, a 6 z nich w mniej niż miesiąc po zaprzestaniu podawania KABO, bez odnotowania progresji choroby). Nie zaobserwowano zgonów związanych z toksycznym działaniem KABO.

#### ❖ Prisciandaro 2019

Mediana okresu leczenia wyniosła 7,7 miesiąca. Konieczność redukcja dawki KABO w związku ze zdarzeniami niepożądanymi wystąpiła u 8 pacjentów (47%) – u większości z nich (6 osób) redukcja następowała z dawki początkowej wynoszącej 60 mg. Tylko 1 pacjent (6%) przerwał leczenie w związku ze zdarzeniami niepożądanymi niezwiązanymi z rakiem nerkowokomórkowym.

Zdarzenia niepożądane jakiegokolwiek stopnia wystąpiły u 94% pacjentów. Najczęstszymi były: astenia (41%), biegunka (35%), zwiększenie poziomu aminotransferaz (35%), zapalenie błon śluzowych (35%), zespół dłoń-stopą (24%), niedoczynność tarczycy (24%), nudności (18%) oraz nadciśnienie (18%). Inne zdarzenia niepożądane związane z układem pokarmowym oraz sercowe zdarzenia niepożądane były zgłaszane z mniejszą częstotliwością.

Zdarzenia niepożądane 3 lub 4 stopnia wystąpiły u 41% pacjentów. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi 3 lub 4 stopnia były: biegunka i astenia – po 11% pacjentów.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 8. Zdarzenia niepożądane z badania Prisciandaro 2019**

Punkt końcowy	Jakiegokolwiek stopień ciężkości, n (%)	3 lub 4 stopień ciężkości, n (%)
<b>Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane</b>	16 (94)	7 (41)
<b>Astenia</b>	7 (41)	2 (11)
<b>Biegunka</b>	6 (35)	2 (11)
<b>Podwyższenie poziomu aminotransferazy</b>	6 (35)	1 (6)
<b>Zapalenie błon śluzowych</b>	6 (35)	0
<b>Zespół dłoń-stopą</b>	4 (24)	0
<b>Niedoczynność tarczycy</b>	4 (24)	1 (6)
<b>Nudności</b>	3 (18)	0
<b>Nadciśnienie</b>	3 (18)	0
<b>Inne zdarzenia niepożądane związane z układem pokarmowym</b>	3 (18)	0
<b>Zaburzenia serca</b>	1 (6)	1 (6)

Zdarzeniami niepożądanymi, które doprowadziły do redukcji dawki były: zwiększenie poziomu aminotransferazy 3 stopnia ciężkości, biegunka 3 stopnia ciężkości oraz zmęczenie.

Nie zaobserwowano zdarzeń niepożądanych 5 stopnia ciężkości. Podczas okresu obserwacji wystąpiło 5 zgonów (30% pacjentów) i wszystkie z nich były związane z progresją choroby.

## 3.2. Dodatkowe informacje

### Informacje na podstawie ChPL

Do bardzo często ( $\geq 1/10$ ) występujących działań niepożądanych produktu leczniczego Cabometyx należą:

- zaburzenia krwi i układu chłonnego w postaci: niedokrwistość,
- zaburzenia endokrynologiczne w postaci: niedoczynność tarczycy,
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania w postaci: zmniejszenia łaknienia, hipomagnezemia, hipokaliemia,
- zaburzenia układu nerwowego w postaci: zaburzenia smaku, ból głowy, zawroty głowy,
- zaburzenia naczyniowe w postaci: nadciśnienie tętnicze, krwotok,
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia w postaci: dysfonia, duszność, kaszel,
- zaburzenia żołądka i jelit w postaci: biegunka, nudności, wymioty, zapalenie jamy ustnej, zaparcia, ból brzucha, niestrawność, ból nadbrzusza,

- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej w postaci: erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, wysypka,
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej w postaci: ból kończyn,
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania w postaci: zmęczenie, zapalenie błon śluzowych, astenia, obrzęki obwodowe,
- nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych w postaci: zmniejszenie masy ciała, zwiększenie aktywności AIAT i AspAT w surowicy.

## 4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wniosek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Cabometyx. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Otrzymało opinię Konsultanta Wojewódzkiego opiniującego wniosek, dr hab. n. med. Renaty Zauchy, w której to opisuje: „Rzadki typ nowotworu jest powodem braku danych na temat optymalnego postępowania terapeutycznego. Dysponujemy wiedzą opartą o analizy podgrup w dużych badaniach z randomizacją bądź badania na niewielkich liczebnie grupach chorych z różnymi rozpoznaniem niejasnokomórkowych nowotworów nerek. Chory jest młody. Pomimo znacznego zaawansowania i progresji w wielu narządach miękkich jego stan ogólny jest stabilny od grudnia 2019. Wobec wyczerpania dostępnych metod leczenia, braku standardów oraz danych wskazujących na skuteczność immunoterapii w rakach niejasnokomórkowych, niezależnie od linii leczenia zasadne jest podjęcie próby takiej terapii.”



## 5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W 14.07.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

- polskie: PTOK <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>, PTU <https://www.pturol.org.pl/>
- ogólnoeuropejskie: ESMO [www.esmo.org](http://www.esmo.org), EAU [www.uroweb.org](http://www.uroweb.org)
- amerykańskie: NCCN [www.nccn.org](http://www.nccn.org)

Odnaleziono 3 dokumenty, które opisano poniżej. Tam, gdzie to możliwe, opisywano zalecenia dotyczące raka niejasnokomórkowego. W przypadku braku takich zaleceń, opisano zalecenia dotyczące typu jasnokomórkowego, gdyż w zaleceniach ESMO 2019 uznano, że takie postępowanie może być akceptowalną opcją.

Odstąpiono od zamieszczenia informacji z polskich wytycznych PTOK 2013 z uwagi na datę publikacji dokumentu.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

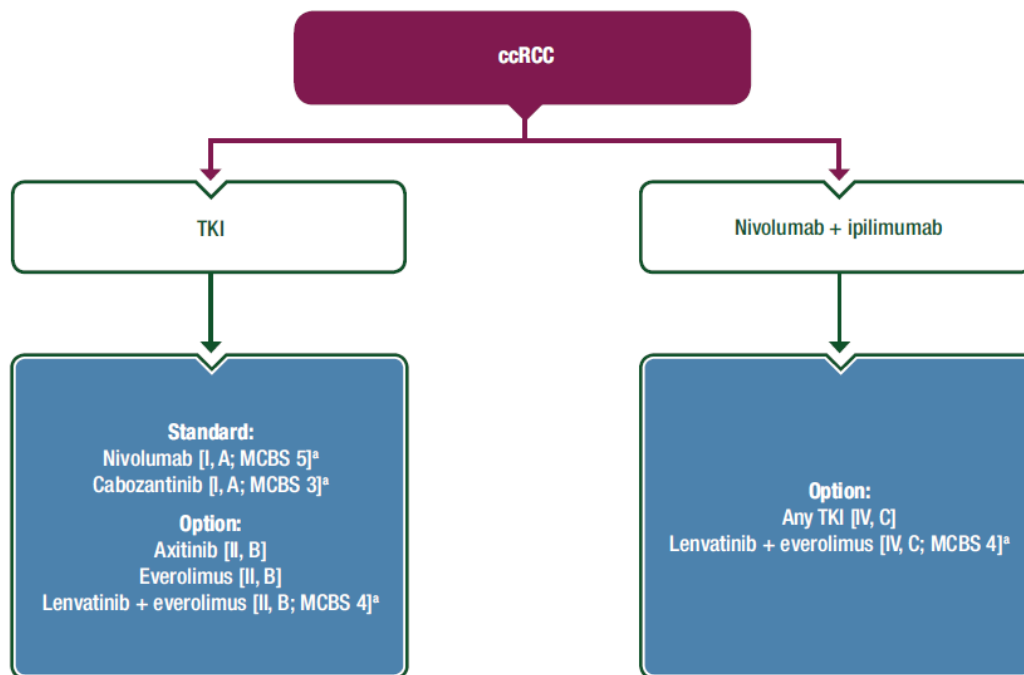
Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NCCN 2020 (USA)	<p><b>Leczenie systemowe w przypadku nawrotu lub IV stopnia zaawansowania – rak niejasnokomórkowy</b></p> <p>Preferowane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• udział w badaniu klinicznym</li> <li>• sunitynib (pacjenci uprzednio nieleczeni)</li> </ul> <p>Inne rekomendowane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>kabozantynib</b></li> <li>• ewerolimus</li> </ul> <p>Przydatne schematy w szczególnych sytuacjach</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aksytynib</li> <li>• bewacyzumab lub lek biopodobny</li> <li>• erlotynib</li> <li>• lenwatin b + ewerolimus</li> <li>• niwolumab</li> <li>• pazopan b</li> <li>• bewacyzumab lub lek biopodobny + erlotyn b dla wybranych pacjentów z zaawansowanym brodawkowatym rakiem nerkowokomórkowym włączając dziedziczną mięśniakowatość gładkokomórkową i raka nerkowokomórkowego (HLRCC)</li> <li>• bewacyzumab lub lek biopodobny + ewerolimus</li> <li>• temsyrolimus (kat. 1 dla pacjentów ze złym rokowaniem; kat. 2A dla pozostałych grup rokowniczych)</li> </ul> <p>Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, chyba że wskazano inaczej.</p> <p><b>Poziom dowodów:</b> 1: w oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 2A: w oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji</p>
PTU 2019 (Polska)	<p><b>Rekomendacje w zakresie kompleksowej opieki nad pacjentem z zaawansowanym / przerzutowym rakiem nerki</b></p> <p>Zgodnie z wytycznymi, podstawową metodą leczenia raka nerki w postaci miejscowej oraz miejscowo zaawansowanej jest postępowanie chirurgiczne. Jest to metoda z wyboru.</p> <p>Leczenie chorych z zaawansowanym / przerzutowym rakiem nerki ma charakter multidyscyplinarny i wielokierunkowy. Istotnym elementem leczenia tych chorych jest immunoterapia wykorzystująca m.in. ipilimumab, niwolumab, interferon alfa, bewacyzumab oraz interleukinę 2. Ważną rolę odgrywają również terapie celowane z inh bitorami kinazy tyrozynowej (sorafenib, sunitynib, pazopan b, aksytynib, <b>kabozantynib</b>, lenwatinib, tiwozanib) oraz inhibitory mTOR (temsirolimus, ewerolimus). Stosowane terapie systemowe mogą być ze sobą łączone, a odpowiednie leczenia dobiera się dzięki modelowi The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC).</p> <p><b>Poziom dowodów i siła zaleceń:</b> nie wskazano dla opisywanych zaleceń</p>
EAU 2020 (Europa)	<p><b>Leczenie raka niejasnokomórkowego z przerzutami (non-ccRCC)</b></p> <p>Nie przeprowadzono jak dotychczas żadnych badań III fazy z udziałem pacjentów z nccmRCC. Rozszerzone programy dostępu jak również analiza subpopulacji z badań RCC sugerują, że wyniki leczenia terapią celowaną dla tych pacjentów są gorsze niż w przypadku ccRCC. Leczenie celowane w nccmRCC koncentrowało się na temsyrolimucie, ewerolimucie,</p>

sorafenibie, sunitynibie i pembrolizomabie.  
 Najczęstsze podtypy raka niejasnokomórkowego to brodawkowate RCC typu I i inne niż typu I. Istnieją małe jednoramienne badania dotyczące sunitynibu i ewerolimusu. Badanie obu typów raka brodawkowego leczonych ewerolimusem (RAPTOR) wykazało medianę PFS wynoszącą 3,7 miesiąca w populacji ITT z medianą OS 21,0 miesiący. Jednak randomizowane badanie II fazy ewerolimusu vs. sunitynib (ESPN) obejmujące 27 pacjentów z rakiem brodawkowatym zostało przerwane z uwagi na brak skuteczności w zakresie PFS i OS. Ostateczne wyniki pokazały nieistotny trend na korzyść sunitynibu (6,1 vs. 4,1 miesiąca).  
 W oparciu o systematyczny przegląd obejmujący analizę podgrup badań ESPN, RECORD-3 i innego badania fazy II (ASPEN), sunitynib i ewerolimus pozostają opcjami w tej populacji, z preferencją dla sunitynibu. W szczególnych przypadkach pacjenci z nccmRCC powinni być kierowani do udziału w badaniach klinicznych. Zaobserwowano co prawda skuteczność pembrolizumabu (n=165; odsetek odpowiedzi 24%, PFS 4,1 miesiąca [95% CI: 2,8-5,6 miesiąca] 72% jednoroczne OS), ale wyniki te oparto na jednoramiennym badaniu II fazy. W tej sytuacji można uwzględnić pembrolizumab ze względu na dużą niezaspokojoną potrzebę.  
**Brak odniesienia do zastosowania kabozantynibu**  
**Poziom dowodów i siła zaleceń:** nie wskazano dla opisywanych zaleceń

**ESMO 2019 (Europa)**  
**Leczenie pacjentów z rakiem niejasnokomórkowym**  
 Dane kliniczne dotyczące tych rzadkich podtypów histologicznych są ograniczone, zwykle są one wykluczane z kontrolowanych badań III fazy. Dlatego zdecydowanie zaleca się udział tych pacjentów w badaniach klinicznych. Obecne dowody opierają się głównie na małych badaniach prospektywnych i analizach podgrup z większych badań, które koncentrują się głównie na badaniu inhibitorów bitorów TKI lub mTOR. Chociaż nie dostarczają definitywnych odpowiedzi, badania te wskazywały na przewagę sunitynibu nad ewerolimusem, wskazując na podobny wzorzec, jaki obserwuje się w ccRCC. Wyniki te zostały dodatkowo poparte danymi z programów rozszerzonego dostępu, retrospektywnych serii przypadków i analizy podgrup badania rejestracyjnego temsyrilimusu. Generalnie, najbardziej wiarygodne dane dotyczą stosowania sunitynibu. Badania te sugerują również, że pacjenci z niejasnokomórkową mogą odnieść korzyści z leczenia ewerolimusem, sorafenibem, pazopanibem lub temsyrilimusem. Jednak w większości tych badań włączano tylko pacjentów z typem brodawkowatym i chromofobowym. W ostatnim czasie raportowano dane kliniczne dotyczące inhibitorów bitorów punktów kontrolnych, które sugerują aktywność kliniczną u pacjentów z non-ccRCC i potwierdzają ich zastosowanie u takich wcześniej leczonych pacjentów.  
 Po leczeniu pierwszego rzutu nie ma zaleceń opartych na dostępnych danych. Jednak przynajmniej w przypadku guzów brodawkowatych, które są najczęstszymi nowotworami niebędącymi ccRCC, zastosowanie algorytmu leczenia ccRCC jest dopuszczalną opcją (schemat poniżej).

- Oprócz powyższych ogólnych zaleceń, należy uwzględnić kilka szczególnych sytuacji:
- Inhibitory cMET wykazały aktywność w brodawkowatym RCC z mutacją lub amplifikacją cMET. Kryzotynib lub inne inhibitory cMET, takie jak kabozantynib, wydają się akceptowalną opcją zamiast zwykłych TKI VEGF.
  - Żadnemu z tych zaleceń „genetycznych” nie można nadać siły, ponieważ dane są ograniczone i nie można sformułować jasnych zaleceń dotyczących leczenia dla tych podgrup o odmiennej biologii.

Algorytm leczenia w 2. linii ccRCC



Rycina 6. Leczenie 2. linii ccRCC

Dowody na to, że TKI są aktywne po cytokinach, zaobserwowano w przypadku sorafenibu, pazopanibu, aksytynibu i tiwozanibu. Sunitynib również wykazuje aktywność w tej sytuacji klinicznej. Każdy z tych środków można zastosować po

<p>cytokinach. Jednakże, ponieważ terapia celowana na VEGF jest obecnie standardem leczenia 1. rzutu, liczba pacjentów leczonych cytokinami spada.</p> <p>Po leczeniu pierwszego rzutu terapią celowaną na VEGF:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zarówno aksytynib, jak i ewerolimus są aktywne. Oba leki wykazały znaczną poprawę PFS w porównaniu z sorafenem (aksytynib) lub placebo (ewerolimus) i</li> <li>• w oparciu o ostatnie badania III fazy, sorafen b może być również zastosowany jako opcja.</li> </ul> <p>Jednak metoda leczenia 2. rzutu została radykalnie zmodyfikowana przez doniesienia z dwóch dużych badań, w których wykazano poprawę OS po zastosowaniu niwolumabu i kabozantynibu w porównaniu z ewerolimusem.</p> <p>Oba badania wykazały bardzo istotną poprawę OS i wskaźnik odpowiedzi, podczas gdy PFS poprawił się tylko w badaniu kabozantynibu. W obu badaniach pacjenci mogli być leczeni po jednym lub dwóch TKI.</p> <p>Oczywiście dostępność tych dwóch leków jest nadal zróżnicowana i należy rozróżnić kilka sytuacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jeśli dostępny jest tylko niwolumab, należy go zalecić;</li> <li>• jeśli dostępny jest zarówno niwolumab, jak i kabozantynib, każdy z leków jest zalecany;</li> </ul> <p>Leczenie niwolumabem i kabozantynibem jest zalecane po uprzednim leczeniu TKI, więc sytuacja ta nie ma zastosowania w naszym przypadku, gdzie pacjent był leczony uprzednio temsyrolimusem (lek z grupy mTOR).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• połączenie lenwatynibu i ewerolimus wykazało przewagę w zakresie PFS i OS w porównaniu z ewerolimusem na podstawie randomizowanego badania 150 pacjentów i zostało zarejestrowane przez FDA i EMA.</li> </ul> <p>Jednak biorąc pod uwagę rozmiar tego badania, połączenie to należy uznać za akceptowalną opcję, przede wszystkim wtedy, gdy nie można podać niwolumabu lub kabozantynibu;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jeśli żaden z tych leków nie jest dostępny, można zastosować ewerolimus lub aksytynib.</li> </ul> <p>Optymalny czas trwania leczenia, zwłaszcza w przypadku niwolumabu, pozostaje niejasny, podobnie jak korzyści z leczenia poza progresją.</p> <p><b>Poziom dowodów:</b></p> <p>I – dowody z co najmniej 1 dużego badania RCT o wysokiej jakości lub metaanaliza z badań RCT</p> <p>II – małe badania RCT lub metaanalizy z badań RCT o niższej jakości</p> <p>III – prospektywne badania kohortowe</p> <p>IV- retrospektywne badania kohortowe lub badania typu „case-control”</p> <p>V – badania jednoramienne, opisy przypadków, opinie ekspertów</p> <p><b>Siła rekomendacji:</b></p> <p>A – zdecydowanie zalecane, dowody o wysokiej jakości, skuteczność interwencji przy znacznej korzyści klinicznej</p> <p>B – ogólnie zalecane, dowody o wysokiej lub umiarkowanej jakości, skuteczność interwencji z ograniczoną korzyścią kliniczną</p> <p>C – można rozważyć zastosowanie, niewystarczające dowody naukowe, skuteczność interwencji lub korzyść kliniczna nie przeważa nad ryzykiem lub zdarzeniami niepożądanymi, kosztami, itd.,</p> <p>D – generalnie nie zalecane, dowody o umiarkowanej jakości przeciwko skuteczności interwencji lub negatywnym skutkom,</p> <p>E – nigdy nie zalecane, dowody wysokiej jakości przeciwko skuteczności interwencji lub niepożądanemu punktowi końcowemu.</p>
--

Skróty: ccRCC – rak nerkowokomórkowy (ang. renal cell carcinoma); cMET – kinaza tyrozynowa MET (ang. tyrosine-protein kinase Met); EAU - European Association of Urology; ESMO - European Society for Medical Oncology; MCBS - Magnitude of Clinical Benefit Scale (skala korzyści klinicznej opracowana przez ESMO; skala od 1 do 5, gdzie 4 i 5 wskazują na znaczącą korzyść); NCCN - National Comprehensive Cancer Network; non-ccRCC – rak nerkowokomórkowy niejasnokomórkowy (ang. non-clear cell renal cell carcinoma); non-ccmRCC - rak nerkowokomórkowy niejasnokomórkowy z przerzutami (ang. non-clear cell metastatic renal cell carcinoma); PTU - Polskie Towarzystwo Urologiczne; TKI - inhibitor kinazy tyrozynowej (ang. tyrosine-kinase inhibitor); VEGF - czynnik wzrostu śródbłonnki naczyniowego (z ang. vascular endothelial growth factor)

Odnalezione wytyczne kliniczne jako terapie alternatywne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu zamiast ocenianej technologii lekowej wskazują: sunitynib lub ewerolimus (NCCN 2020) lub niwolumab (ESMO 2019).

Sunitynib jest zalecany pacjentów uprzednio nieleczonych, natomiast ewerolimus jest nierefundowany w Polsce w rozpatrywanym wskazaniu, jednak należy do tej samej grupy terapeutycznej co temsyrolimus, który przyjmował już pacjent z wniosku.

Leczenie niwolumabem jest zalecane po uprzednim leczeniu TKI, więc sytuacja ta nie ma zastosowania w naszym przypadku, gdyż pacjent z wniosku był leczony uprzednio temsyrolimusem (lek z grupy mTOR).

Wytyczne kliniczne zalecają stosowanie tych leków na równi, nie wskazując możliwości ich sekwencyjnego stosowania.

Zatem można założyć, że dla pacjenta, który wykorzystał wszystkie refundowane opcje terapeutyczne, w tym temsyrolimus, zastosowanie ewerolimus nie będzie uzasadnione klinicznie i nie będą one stanowić technologii alternatywnej stosowanej w rzeczywistej praktyce klinicznej.

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 dotychczasowe leczenie pacjenta (temsylolimus) można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

Tym samym po wykorzystaniu aktualnie refundowanych technologii lekowych alternatywą dla ocenianej technologii lekowej będzie najprawdopodobniej najlepsze leczenie wspomagające (BSC), które z zasady jest technologią refundowaną w Polsce.

## 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 rak nerki (ICD10 C64)” u chorych z histologicznie potwierdzonym rozpoznaniem raka nerkowokomórkowego z przeważającym (powyżej 50% utkania) komponentem jasnokomórkowym.

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.

**Tabela 10. Ceny i koszty produktu leczniczego Cabometyx (kabozantynib), tabletki á 60 mg, opakowanie 30 tabletek**

Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3-miesięcznej terapii [PLN]
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████ (netto) ██████████ (brutto) <sup>A</sup>	██████████ (netto) ██████████ (brutto) <sup>A</sup>
według obwieszczenia MZ z dnia 18.02.2020 r.	31 933,44 <sup>B</sup>	95 800,32 (brutto) <sup>B</sup>

<sup>A</sup> podana we wniosku wartość netto terapii + VAT (8%)

<sup>B</sup> cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (uwzględnienia VAT (8%) i marżę hurtową (5%)).

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-miesięcznej terapii wynosi: ██████████ zł brutto. Koszt ten jest ██████████ niż ten wyliczony na podstawie obwieszczenia MZ (95 800,32 zł brutto).

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

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.

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. W opinii Konsultanta otrzymanej z MZ wynika, że typ nowotworu jest rzadki, informacja o odsetku pacjentów z RCC o utkaniu brodawkowatym jest niewystarczająca (zależnie od źródła informacji jest to ~16% przypadków lub 10-15%), gdyż nie jest znany odsetek leczonych temsirolimusem, oraz dodatkowo brak jest danych o odsetku pacjentów, którzy mogliby być leczeni 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 i wtórne

- Campbell 2018 Campbell M.T. et al., Cabozantin b for the treatment of patients with metastatic non-clear cell renal cel carcinoma: A retrospective analysis
- Chanza 2019 Chanza M.N. et al., Cabozantinib in advanced non-clear-cell renal cell carcinoma: a multicentre, retrospective, cohort study, *Lancet Oncol* 2019, published on-line: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30907-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30907-0), *European Journal of Cancer* 104(2018) 188-194, DOI:<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.08.014>
- Prisciandaro 2019 Prosciandaro 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;42:42–45

### Rekomendacje kliniczne

- EAU 2020 Ljungberg B i in. EAU Renal Cell Carcinoma Guidelines <https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/#7> [dostęp: 14.07.2020]
- ESMO 2019 Escudier B, Porta C i in. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 30: 706–720, 2019 doi:10.1093/annonc/mdz056. Published online 21 February 2019
- NCCN 2020 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Kidney Cancer. Version 2.2020 — August 5, 2019 [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/kidney.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf) [dostęp: 14.07.2020]
- PTOK 2013 Andrzej Stelmach A, Potemski P red. „Nowotwory układu moczowo-płciowego” w „Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2019 rok” [http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia\\_PTOk\\_tom1\\_07\\_Nowotwory\\_ukladu\\_moczowo-płciowego\\_20130301.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOk_tom1_07_Nowotwory_ukladu_moczowo-płciowego_20130301.pdf) [dostęp: 14.07.2020]
- 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 Eksperci dla Zdrowia. Warszawa, 14.05.2019.

### Pozostałe publikacje

- ChPL Cabometyx Charakterystyka Produkt Leczniczego Cabometyx (ostatnia aktualizacja EMA: 15.06.2020 r.)
- Fus 2015 Fus Ł. Morfologia wariantów histopatologicznych raka nerkowokomórkowego i ich wpływ na terapię. *Przegląd Urologiczny*. 2015/1, 89:45-48. <http://www.przegląd-urologiczny.pl/artukul.php?2755> [dostęp: 14.07.2020]
- RPA 33/2017 Rekomendacja nr 33/2017 z dnia 6 czerwca 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Cabometyx, kabozantynib – tabletki, 60 mg tabl. powł. 30 szt; Cabometyx, kabozantyn b – tabletki, 40 mg tabl. powł. 30 szt; Cabometyx, kabozantynib – tabletki, 20 mg tabl. powł. 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 (kabozantyn b), 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 maja 2017 roku w sprawie oceny leku Cabometyx (kabozantyn b), 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 (kabozantyn b), 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, cabozantinibum, 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 października 2019 roku w sprawie oceny leku Cabometyx (cabozantin bum) 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 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) 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>)
- OT.422.51.2020 Sutent (sunitynib) we wskazaniu: rak nerkowokomórkowy niejasnokomórkowy (ICD-10: C64) w stadium rozsiewu. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Opracowanie nr OT.422.51.2020. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/109/RPT/109\\_ot.422.51.2020\\_sutent\\_sunityn\\_b\\_c64\\_bip.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/109/RPT/109_ot.422.51.2020_sutent_sunityn_b_c64_bip.pdf) [dostęp: 14.07.2020]



## 9. Załączniki

### 9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 09.07.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#14	Search: (((((((carcinoma OR carcinomas OR adenocarcinoma OR adenocarcinomas OR cancer OR cancers OR neoplasm OR neoplasms OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours) AND (renal OR kidney OR nephroid OR nephroma OR nephromas)) OR (RCC OR hypernephroma OR hypernephromas Or hypernephroid)) OR (Carcinoma, Renal Cell [MeSH])) AND (non-clear OR papillary)) OR (non-ccRCC)) AND (cabozantinib OR cabozantinib [Supplementary Concept]) Filters: English, Polish	23
#13	Search: (((((((carcinoma OR carcinomas OR adenocarcinoma OR adenocarcinomas OR cancer OR cancers OR neoplasm OR neoplasms OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours) AND (renal OR kidney OR nephroid OR nephroma OR nephromas)) OR (RCC OR hypernephroma OR hypernephromas Or hypernephroid)) OR (Carcinoma, Renal Cell [MeSH])) AND (non-clear OR papillary)) OR (non-ccRCC)) AND (cabozantinib OR cabozantinib [Supplementary Concept]) Filters: English	23
#12	Search: (((((((carcinoma OR carcinomas OR adenocarcinoma OR adenocarcinomas OR cancer OR cancers OR neoplasm OR neoplasms OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours) AND (renal OR kidney OR nephroid OR nephroma OR nephromas)) OR (RCC OR hypernephroma OR hypernephromas Or hypernephroid)) OR (Carcinoma, Renal Cell [MeSH])) AND (non-clear OR papillary)) OR (non-ccRCC)) AND (cabozantinib OR cabozantinib [Supplementary Concept])	23
#11	Search: cabozantinib OR cabozantin b [Supplementary Concept]	864
#10	Search: (((((((carcinoma OR carcinomas OR adenocarcinoma OR adenocarcinomas OR cancer OR cancers OR neoplasm OR neoplasms OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours) AND (renal OR kidney OR nephroid OR nephroma OR nephromas)) OR (RCC OR hypernephroma OR hypernephromas Or hypernephroid)) OR (Carcinoma, Renal Cell [MeSH])) AND (non-clear OR papillary)) OR (non-ccRCC)	5,495
#9	Search: non-ccRCC	62
#8	Search: (((((((carcinoma OR carcinomas OR adenocarcinoma OR adenocarcinomas OR cancer OR cancers OR neoplasm OR neoplasms OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours) AND (renal OR kidney OR nephroid OR nephroma OR nephromas)) OR (RCC OR hypernephroma OR hypernephromas Or hypernephroid)) OR (Carcinoma, Renal Cell [MeSH])) AND (non-clear OR papillary)	5 473
#7	Search: non-clear OR papillary	68 698
#6	Search: (((((((carcinoma OR carcinomas OR adenocarcinoma OR adenocarcinomas OR cancer OR cancers OR neoplasm OR neoplasms OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours) AND (renal OR kidney OR nephroid OR nephroma OR nephromas)) OR (RCC OR hypernephroma OR hypernephromas Or hypernephroid)) OR (Carcinoma, Renal Cell [MeSH])	219 038
#5	Search: Carcinoma, Renal Cell [MeSH]	33 140
#4	Search: RCC OR hypernephroma OR hypernephromas Or hypernephroid	58 300
#3	Search: (carcinoma OR carcinomas OR adenocarcinoma OR adenocarcinomas OR cancer OR cancers OR neoplasm OR neoplasms OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours) AND (renal OR kidney OR nephroid OR nephroma OR nephromas)	214 201
#2	Search: renal OR kidney OR nephroid OR nephroma OR nephromas	1 132 859
#1	Search: carcinoma OR carcinomas OR adenocarcinoma OR adenocarcinomas OR cancer OR cancers OR neoplasm OR neoplasms OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours	4 700 406