



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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

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

Nr: OT.422.96.2020

Data ukończenia: 2.09.2020

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem „nie dotyczy” o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) 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 Poland Sp. z o.o.

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) 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 Poland Sp. z o.o.

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) 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

AE	zdarzenie niepożądane (ang. adverse event)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
PD-1	ang. programmed cell death protein 1
AKS	aksytynib
ATZ	atezolizumb
BEW	bewacyzumab
BOR	najlepsza ogólna odpowiedź: CP/PR + SD (ang. best overall response)
ccRCC	rak nerkowokomórkowy typu jasnokomórkowego (ang. clear cell renal cell carcinoma)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CP	całkowita odpowiedź (ang. complete response)
DoT	ang. duration of treatment, DoT
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
EWE	ewerolimus
ICB	inhibitor immunologicznych punktów kontrolnych
IPI	ipilimumab
KAB	kabozantynib
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)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NIV	niwolumab
NR	nie osiągnięto
ORR	wskaźnik obiektywnych odpowiedzi: CP + PR (ang. objective response rate)
PD	progresja choroby (ang. progressed disease)
PFS	czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. progression free survival)
PR	odpowiedź częściowa (ang. partial response)
RCC	rak nerkowokomórkowy
RCT	randomizowane badanie kliniczne
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
SD	stabilizacja choroby (ang. stable disease)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
TTD	czas do przerwania leczenia (ang. time-to-treatment discontinuation)
TTF	czas do niepowodzenia terapii (ang. time to failure)
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-TKI/ VEGFR-TKI	drobnocząsteczkowe inhibitory kinaz tyrozynowych receptora VEGF

VEGF

śródbłonkowo-naczyniowy czynnik wzrostu (ang. vascular endothelial growth factor)

Wytyczne AOTMiT

Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

Spis treści

Wykaz skrótów	3
1. Podsumowanie	6
2. Problem decyzyjny	10
2.1. Problem zdrowotny.....	11
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	12
2.3. Oceniana technologia.....	13
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	15
3.1. Przegląd Agencji	15
3.1.1. Opis metodyki przeglądu	15
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu	15
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu	20
3.1.4. Dodatkowe informacje	23
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	25
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....	26
6. Konkurencyjność cenowa	31
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	32
8. Piśmiennictwo	33
9. Załączniki.....	35
9.1. Strategie wyszukiwania publikacji	35

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 11 sierpnia 2020 r., znak PLD.4530.2251.2020.1.SG (data wpływu do Agencji 12.08.2020 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 2 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Cabometyx (kabozantynib), tabletki á 60 mg, we wskazaniu: zaawansowany rak nerkowokomórkowy (ICD-10: C64) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

W załączeniu do zlecenia przedstawiono dodatkowe informacje dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego. U pacjentki występuje rak jasnokomórkowy pT3aN1G2 z przerzutami do płuc. Obecnie pacjentka jest w stanie progresji choroby po I linii leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem w ramach badania klinicznego. Podkreślono również, iż w obecnej chwili pacjentka nie posiada innych refundowanych opcji terapeutycznych – nie może być włączony do programu lekowego, ze względu na brak leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłónka naczyniowego (VEGF).

Produkt leczniczy Cabometyx we wnioskowanym wskazaniu nie stanowił dotychczas przedmiotu oceny Agencji. Był jednak oceniany we wskazaniach odnoszących się do jasnokomórkowego raka nerki trzykrotnie, w tym raz w II linii leczenia. 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, 050/2017, 051/2017].

Problem zdrowotny

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

Podział RCC uzależniony jest od morfologii, uwarunkowań genetycznych oraz rodzaju komórek z których się wywodzi. Zgodnie z klasyfikacją WHO wyróżnia się 3 główne typy histologiczne raka nerki: typ jasnokomórkowy (80-90% przypadków); typ brodawkowy (10-15% przypadków); typ chromofobny (4-5% przypadków).

Standaryzowany współczynnik zapadalności (na 100 000 osób na rok) na nowotwory złośliwe nerki (głównie zachorowania na RCC, bez uwzględniania raka miedniczki nerkowej) w Polsce, w 2017 r. wyniósł 10,33 dla mężczyzn i 5,41 dla kobiet. Natomiast standaryzowany współczynnik zgonów na nowotwory złośliwe nerki (głównie zachorowania na RCC, bez uwzględniania raka miedniczki nerkowej) w Polsce, w 2017 r. wyniósł 4,51 dla mężczyzn i 1,83 dla kobiet.

W 2017 r. nowotwory złośliwe nerki stanowiły w Polsce 3,8% wszystkich nowotworów złośliwych wśród mężczyzn i 2,5% wśród 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.

Pięcioletnie przeżycie raportowane jest u około 60% chorych z RCC, natomiast w przypadku chorych z przerzutami tylko u < 20%.

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

W ramach oceny istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek powołano się na opinie eksperckie uzyskane podczas prac nad raportem OT.422.67.2020 Afinitor we wskazaniu: nowotwór złośliwy nerki (ICD10: C64) – II linia leczenia po leczeniu niwolumabem i kabozantynibem oraz OT.422.89.2019/OT.422.97.2019 Cabometyxu (kabozantynib) we wskazaniu obejmującym leczenie raka nerki (ICD-10 C64) w III oraz III i kolejnej linii leczenia.

Według stanowisk prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego – Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej oraz dr n. med. Wiesława Bala – Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej, przedstawionych w raporcie Afinitor skutkiem następstw zaawansowanego nowotworu nerki są: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba i obniżenie jakości życia.

W opracowaniu dotyczącym kabozantynibu eksperci – prof. dr hab. Maciej Krzakowski i dr n. med. Beata Jagielska - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej wskazali, iż terapia kabozantynibem

zapobiega przedwczesnemu zgonowi. Dodatkowo dr Beata Jagielska zaznaczyła, iż kabozantynib stosowany w III i kolejnych liniach leczenia jest terapią ratującą życie i prowadzącą do poprawy stanu zdrowia.

Efektywność kliniczna i praktyczna

Skuteczność kabozantynibu

Ocenę skuteczności kabozantynibu (KAB) w II linii leczenia po wcześniejszym niepowodzeniu immunoterapii – niwolumab (NIV) + ipilimumab (IPI) oparto o 5 badań retrospektywnych. Za wyjątkiem badania Auvray 2019, nie zidentyfikowano badań raportujących wyniki dla kabozantynibu wyłącznie po niepowodzeniu NIW + IPI w I linii leczenia. W pozostałych czterech publikacjach – Shah 2019, Barata 2018, Graham 2019, McGregor 2020, przedstawiono wyniki dotyczące stosowania KAB po niepowodzeniu immunoterapii z wykorzystaniem inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych (ICB), w tym także niwolumabu i ipilimumabu. Immunoterapię stosowano w monoterapii (ICB-monoterapia) i/lub w leczeniu złożonym (ICB + ICB – głównie NIW + IPI, ICB + inhibitory kinazy tyrozynowej, ICB + inne).

W związku z brakiem dowodów z wyższego poziomu jakości oraz małą liczbą pacjentów stosujących KAB we wskazanych powyżej badaniach, dodatkowo przedstawiono wyniki uzyskane w subpopulacji pacjentów leczonych uprzednio z wykorzystaniem immunoterapii opartej o anty-PD-1/PD-L1 (m.in. niwolumabem) w randomizowanym badaniu METEOR, w którym porównywano skuteczność kabozantynibu i ewerolimusu w II linii leczenia u dorosłych pacjentów z zaawansowanym jasnokomórkowym rakiem nerki.

W badaniu Auvray 2019 nie podano odrębnych wyników dla kabozantynibu. Podano natomiast wyniki łącznie dla pacjentów (n=10), u których zastosowano inhibitory kinazy tyrozynowej działające na receptor czynnika wzrostu śródbłonka naczyń (VEGF-TKI) drugiej generacji, tj. kabozantynib i aksytynib w II linii leczenia po niepowodzeniu leczenia NIW + IPI. Oszacowana mediana OS nie została osiągnięta, a mediana PFS wyniosła 7 mies. (95%CI: 5; NR).

W wyniku zastosowania KAB po niepowodzeniu pierwszej linii leczenia z zastosowaniem ICB w monoterapii lub ICB + ICB w różnych schematach (w tym NIW + IPI) mediana PFS raportowana w badaniu Shah 2019 (n=20) wyniosła 15,2 mies. (95%CI: 7,9; NR). W badaniu McGregor 2020 (n=28) podano natomiast wyniki dotyczące czasu do niepowodzenia terapii (TTF), który oszacowano na poziomie 8,1 mies. (95%CI 3,6; 15,0).

W subpopulacji pacjentów stosujących w pierwszej linii leczenia wyłącznie NIW lub NIW + IPI, mediany PFS nie osiągnięto w badaniu Barata 2018 (n=3), natomiast mediana czasu do przerwania leczenia (TTD) oszacowana w badaniu Graham 2019 (n=7) wyniosła 11,4 mies. (95%CI: 6,8; 15,0).

Prawdopodobieństwo rocznego przeżycia wynosiło odpowiednio 74% (95%CI: 54; 100), 83% (95%CI: 27; 97), i 55% (95%CI: 32; 73) w badaniach opisanych w publikacjach Shah 2019, Graham 2019 i McGregor 2020.

Wskaźnik ORR na poziomie 33%, 50%, 47% i 43% raportowano w badaniach Barata 2018, Graham 2019, Shah 2019 i McGregor 2020.

W dodatkowo włączonym badaniu METEOR nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w długości przeżycia całkowitego w subpopulacji pacjentów leczonych uprzednio anty-PD-1/PD-L1 (m. in. niwolumabem) względem ewerolimusu. Mediana OS nie została osiągnięta w grupie KAB, natomiast w grupie ewerolimusu wyniosła 16,3 miesiąca.

Czas do wystąpienia progresji choroby był istotnie statystycznie dłuższy w grupie KAB niż w grupie EWE. Mediana PFS w grupie KAB nie została osiągnięta, a w populacji EWE wyniosła 4,1 mies.

Skuteczność komparatora – aksytynib

Podobnie jak analizę kliniczną dla kabozantynibu, analizę dla komparatora, tj. aksytynibu (AKS) oparto o wyniki raportowane w badaniach retrospektywnych, Auvray 2019, Barata 2018 i Graham 2019, Shah 2019. Dodatkowo przedstawiono wyniki prospektywnego badania Ornstein 2019, w którym AKS w różnych liniach leczenia stosowano po niepowodzeniu terapii ICB, w tym terapii niwolumabem + ipilimumabem.

Mediana PFS oszacowana w badaniu Auvray 2019 u pacjentów, u których zastosowano AKS w drugiej linii leczenia (n=8) wyniosła 7 mies. (95%CI: 5; NR). Mediana OS nie została osiągnięta.

Natomiast mediany PFS raportowane odpowiednio w badaniach Barata 2018 (n=14) i Shah 2019 (n=25) wyniosły odpowiednio 6,4 mies. (95%CI: 4,7; 8,1) i 13,2 mies. (95%CI: 8,6; NR).

W dodatkowo włączonym badaniu prospektywnym, Ornstein 2019, mediana przeżycia wolnego od progresji choroby osiągnęła 8,8 miesiąca (95%CI: 5,7; 16,6)¹.

W badaniu Graham 2019 (n=12) raportowano wyniki dotyczące czasu do niepowodzenia terapii, który oszacowano na poziomie 10,2 mies. (6,5; NR). Prawdopodobieństwo rocznego przeżycia wynosiło odpowiednio 87% (95%CI: 74; 100) i 89% (95%CI: 45; 98) w publikacjach Shah 2019 i Graham 2019.

Wskaźnik ORR na poziomie 29%, 58% i 42% raportowano w badaniach Barata 2018, Graham 2019 i Shah 2019.

Bezpieczeństwo

Dane dotyczące oceny bezpieczeństwa stosowania terapii VEGF-TKI raportowano w badaniach Shah 2019, Barata 2018 i Auvray 2019, niemniej wyniki podano łącznie dla wszystkich analizowanych leków. Odrębne dane dotyczące profilu bezpieczeństwa kabozantynibu (po niepowodzeniu terapii ICB, niezależnie od linii stosowania) raportowano w publikacji McGregor 2020, w którym KAB stanowił jedyną ocenianą interwencję.

Zdarzenia niepożądane występowały u wszystkich pacjentów w badaniu Auvery 2019, natomiast u 73% pacjentów w badaniu Barata 2018.

Wystąpienie co najmniej jednego AE stopnia ≥ 3 w badaniu Auvery 2019 obserwowano u 14/33 pacjentów (42%). Najczęściej zespół dłoniowo-podeszwowy (n=3, 9%). W badaniu Barata 2018 najczęstszym zdarzeniem 3. i 4. Stopnia był podwyższony poziom prób wątrobowych (n=3).

W badaniu Shah 2019 wskazano, iż u pacjentów stosujących kabozantynib nie doszło do przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych. Natomiast AE prowadzące do przerwania leczenia raportowano u 14/86 pacjentów (16,3%) stosujących KAB (w różnych liniach leczenia) w badaniu McGregor 2020.

Relacje korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wnioszek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Cabometyx, ze względu na fakt, iż zgodnie z ChPL Cabometyx w monoterapii jest zarejestrowany do stosowania u dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF), a nie immunoterapię. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna

Zgodnie z najnowszymi europejskimi wytycznymi u pacjentów uprzednio leczonych połączeniem niwolumab + ipilimumab zalecane jest zastosowanie VEGF-TKI, chociaż dowody na ich skuteczność w II linii leczenia po immunoterapii są ograniczone. Wytyczne ESMO 2019 (aktualizacja 2020) wskazały, iż prospektywne dane dostępne są jedynie dla aksytynibu, a kabozantynib i tywozanib były badane zazwyczaj u pacjentów stosujących niwolumab w monoterapii. W związku z tym, obecnie brak jest preferencyjnych terapii VEGF-TKI określonych do stosowania w przedmiotowym wskazaniu.

W wytycznych NCCN 2020 terapią preferowaną w II linii leczenia obok kabozantynibu jest niwolumab w monoterapii lub w analizowanym skojarzeniu, który nie może stanowić komparatora dla wnioskowanej technologii, ze względu na jego wykorzystanie w ramach I linii leczenia. Wytyczne NCCN 2020 jako inne technologie niepreferowane zalecają stosowanie aksytynibu (kategoria 1), aksytynibu z pembrolizumabem (kategoria 2A) lub awelumabem (kategoria 3), pazopanibu (kategoria 2A) i sunitynibu (kategoria 2A), ewerolimusu (kategoria 2A) lenwatinibu w skojarzeniu z ewerolimusem (kategoria 1). Wytyczne nie wskazują sekwencji stosowanych terapii.

Żadna z ww. substancji czynnych nie jest zarejestrowana w analizowanym wskazaniu.

Przyjmując za wytycznymi NCCN 2020 kabozantynib jako jedyną preferowaną opcję leczenia II linii, po wykluczeniu terapii niwolumabem można przyjąć, iż dla wnioskowanej technologii brak jest aktywnego komparatora.

Niemniej uwzględniając w rozważaniach również wytyczne ESMO 2019 (aktualizacja 2020), które nie wskazują opcji preferowanych spośród VEGF-TKI, ale wskazują na istnienie badania dla aksytynibu po niepowodzeniu inhibitorów punktów kontrolnych oraz wytyczne NCCN 2020, w których aksytynib wprawdzie nie jest opcją preferowaną, ale rekomendacja dotycząca jego stosowania oparta jest na dowodach wysokiej jakości, jako potencjalną technologię alternatywną dla ocenianej technologii lekowej przyjęto aksytynib.

¹nie osiągnięto pierwszorzędnego punktu końcowego przyjętego w protokole badania tj. mediany PFS na poziomie 9,5 mies., co wskazywałoby na wyn k istotny klinicznie. Hipoteza zerowa zakładała osiągnięcie mediany PFS na poziomie 6,5 mies.

Konkurencyjność cenowa

W ramach zlecenia wskazano, że do przeprowadzenia 3-mies. terapii niezbędne będzie wykorzystanie 3 opakowań po 30 tabl. leku Cabometyx. Łączny koszt netto terapii wyniesie [REDACTED], natomiast koszt brutto [REDACTED].

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 24 sierpnia 2020 r. cena hurtowa brutto (CHB) opakowania leku Cabometyx wynosi 29 665,44 PLN, co przy wskazanej potrzebnej liczbie opakowań daje koszt brutto 3-mies. terapii w wysokości ok. 88 996 PLN.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ koszt jednego opakowania leku Inlyta (aksytynib) o mocy 5 mg wynosi 18 098,64 PLN brutto. Natomiast koszt 90-dni terapii (3,2 opakowania) to ok. 58 174 PLN brutto.

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

Analizowane wskazanie obejmuje pacjentów z jasnokomórkowym rakiem nerki, po niepowodzeniu terapii I linii – niwolumabem i ipilimumabem, tj.: terapią nierefundowaną ze środków publicznych w Polsce, stąd nie ma możliwości określenia populacji docelowej na podstawie danych NFZ. Konsultant Wojewódzki – dr Michał Wiśniewski w rozmowie telefonicznej wskazał jedynie, iż liczba pacjentów leczonych w II linii leczenia będzie zbliżona do liczby pacjentów leczonych w I linii.

Uwagi dodatkowe

Należy podkreślić, iż obecnie refundowane ze środków publicznych w Polsce leki stosowane w terapii raka nerki nie stanowią opcji wskazywanych jako preferowane przez europejskie i amerykańskie towarzystwa naukowe.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 11 sierpnia 2020 r., znak PLD.4530.2251.2020.1.SG (data wpływu do Agencji 12.08.2020 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 2 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Cabometyx (kabozantynib), tabletki á 60 mg,

we wskazaniu: zaawansowany rak nerkowokomórkowy (ICD-10: C64) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

W załączeniu do zlecenia przedstawiono dodatkowe informacje dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego. U pacjentki występuje rak jasnokomórkowy pT3aN1G2 z przerzutami do płuc. Obecnie pacjentka jest w stanie progresji choroby.

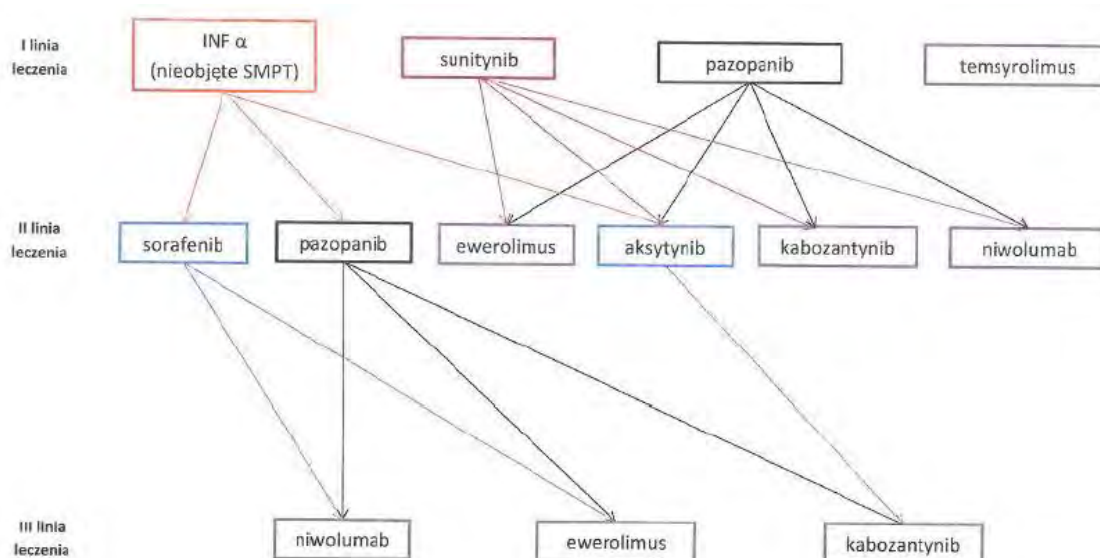
Dotychczasowe leczenie obejmowało: nefrektomię lewostronną z limfadenektomią; udział w badaniu klinicznym CheckMate 8y8 (niwolumab z ipilimumabem/ placebo; następnie sam ipilimumab/placebo z uwagi na silną reakcję związaną z infuzją po niwolumabie).

Podkreślono również, iż w obecnej chwili pacjentka nie posiada innych refundowanych opcji terapeutycznych – nie może być włączony do programu lekowego, ze względu na brak leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynniki wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF).

Dr n. med. Michał Wiśniewski – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej w swojej opinii do wniosku podkreślił, iż „obecnie nie ma dostępnych wyników randomizowanych badań z dużą liczbą chorych, w których oceniano by skuteczność dalszej terapii u pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki, u których doszło do progresji po leczeniu immunoterapią nivolumabem +/- ipilimumabem w pierwszej w drugiej linii. Wytyczne European Society of Medical Oncology (ESMO) rekomendują w takim wypadku leczenie drobnocząsteczkowym inhibitorem VEGF, jednym z takich leków jest kabozantynib, są to zalecenia kategorii IV B (1). Kabozantynib wykazał skuteczność w retrospektywnym, wieloośrodkowym, nierandomizowanym badaniu w leczeniu drugiej linii u chorych, u których doszło do progresji po leczeniu immunoterapią nivolumabem z ipilimumabem (2). W badaniu leczenie kabozantynibem wiązało się z medianą przeżycia do progresji około 7 miesięcy, badanie to obejmowało niewielką liczbę chorych. Kabozantynib jest również skuteczny u chorych, u których doszło do niepowodzenia leczenia inhibitorem VEGFR (sunitynib lub pazopanib). W badaniu METEOR, leczenie kabozantynibem poprawiało odsetki odpowiedzi na leczenie, czas do progresji oraz czas przeżycia całkowitego w porównaniu z terapią ewerolimusem (9,1 vs 3,7 miesiąca oraz 21,4 m vs. 16,5 miesiąca, odpowiednio). W badaniu tym część chorych była leczona po niepowodzeniu immunoterapii, terapia taka była również skuteczna, choć liczba takich pacjentów była niewielka (3).

Powyzsza pacjentka wyczerpała możliwości refundowanego leczenia (nie spełnia kryteriów leczenia żadnym lekiem dostępnym w programie lekowym dla raka nerki). Terapia kabozantynibem w drugiej linii wydaje się być optymalna i zgodna z aktualnymi zaleceniami ESMO oraz z potencjalną korzyścią dla pacjentki, dlatego pozytywnie opiniuję powyższy wniosek.”

Ścieżki sekwencyjnego stosowania leków w programie leków B.10 „leczenie raka nerki (ICD-10: C64)” zostały przedstawione na schemacie poniżej.



Rycina 1. Wybrane ścieżki sekwencyjnego stosowania leków w programie leków B.10 „leczenie raka nerki (ICD-10: C64)” (Źródło: Opracowanie nr OT.4320.14.2018). Uwaga: schemat nie przedstawia wszystkich ścieżek terapeutycznych aktualnie dostępnych w programie lekowym.

Zgodnie z treścią obowiązującego programu lekowego „leczenie raka nerki (ICD-10: C64)” kabozantynib jest stosowany w przypadku udokumentowanego niepowodzenia wcześniejszego leczenia z zastosowaniem sunitynibu, sorafenibu, aksytynibu lub pazopanibu. Nie ma możliwości zrefundowania terapii kabozantynibem po terapii skojarzonej niwolumabem i ipilimumabem, pomimo iż wytyczne zalecają takie postępowanie terapeutyczne.

Produkt leczniczy Cabometyx we wnioskowanym wskazaniu nie stanowił dotychczas przedmiotu oceny Agencji. Był jednak oceniany we wskazaniach odnoszących się do jasnokomórkowego raka nerki, w tym w II linii leczenia:

- w 2017 r. w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10: C64)” leczenie w II linii (histologicznie potwierdzone rozpoznanie raka nerkowokomórkowego z przeważającym (powyżej 50% utkania) komponentem jasnokomórkowy) [OT.4351.11.2017] – otrzymał pozytywną rekomendację Prezesa Agencji oraz pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości [AOTMiT BIP 049/2017, 050/2017, 051/2017];
- w 2019 r. w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10: C64)” leczenie w I linii (rak nerkowo –komórkowy z przeważającym komponentem raka jasnokomórkowego (>50% utkania) [OT.4331.44.2019] – otrzymał negatywną rekomendację Prezesa Agencji oraz negatywne stanowisko Rady Przejrzystości [AOTMiT BIP 172/2019];
- w 2019 r. w ramach RDTL we wskazaniach: rak nerki w ramach III oraz III i kolejnej linii leczenia (ICD-10: C64) (pacjenci z jasnokomórkowym rakiem nerki) [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, 262/2019, 263/2019, 264/2019].

2.1. Problem zdrowotny

Definicja

Klasyfikacja wg ICD-10: C64 – nowotwór złośliwy z wyjątkiem miedniczki nerkowej

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

Podział RCC uzależniony jest od morfologii, uwarunkowań genetycznych oraz rodzaju komórek, z których się wywodzi. Zgodnie z klasyfikacją WHO wyróżnia się 3 główne typy histologiczne raka nerki: typ jasnokomórkowy (80-90% przypadków); typ brodawkowy (10-15% przypadków); typ chromofobny (4-5% przypadków).

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

[Źródło: Szczekliki 2018, PTOK 2013 cyt. za: AWA OT.4331.1.2020]

Epidemiologia

Nowotwory nerki stanowią około 3% nowotworów u ludzi dorosłych. Jego największą częstość odnotowuje się w Europie Zachodniej i w Stanach Zjednoczonych. Rak nerkowokomórkowy jest najczęstszym typem łitego nowotworu (ok. 90% wszystkich nowotworów złośliwych nerki). RCC występuje 2 razy częściej u mężczyzn niż u kobiet. Najczęściej rozwija się u osób po 40 r.ż., średni wiek pacjentów w chwili rozpoznania wynosi około 60 lat, chociaż może dotyczyć również małych dzieci, nawet w wieku 6 miesięcy.

Standaryzowany współczynnik zapadalności (na 100 000 osób na rok) na nowotwory złośliwe nerki (głównie zachorowania na RCC, bez uwzględniania raka miedniczki nerkowej) w Polsce, w 2017 r. wyniósł 10,33 dla mężczyzn i 5,41 dla kobiet. Natomiast standaryzowany współczynnik zgonów na nowotwory złośliwe nerki (głównie zachorowania na RCC, bez uwzględniania raka miedniczki nerkowej) w Polsce, w 2017 r. wyniósł 4,51 dla mężczyzn i 1,83 dla kobiet.

W 2017 r. nowotwory złośliwe nerki stanowiły w Polsce 3,8% wszystkich nowotworów złośliwych wśród mężczyzn i 2,5% wśród 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.

[Źródło: Szczekliki 2018, Nowotwory KRN 2017 cyt. za: AWA OT.4331.1.2020]

Rokowanie

Na rokowanie u chorych na RCC wpływają czynniki:

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

Pięcioletnie przeżycie raportowane jest u około 60% chorych z RCC, natomiast w przypadku chorych z przerzutami tylko u < 20%.

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

Według badania EUROCORE-5 standaryzowane względne wskaźniki 5-letnich przeżyć wśród chorych z nowotworem nerki² zdiagnozowanym w latach 2000-2007 w Europie wyniosły 60,6% (95% CI: 60,2-61,0). Najlepsze wskaźniki odnotowano w Europie południowej i Środkowej, prawdopodobieństwo przeżycia wzrosło we wszystkich regionach Europy w badanym okresie. W Polsce standaryzowany względny wskaźnik 5-letniego przeżycia wyniósł 55,1% (95% CI: 53,1-57,2).

[Źródło: Szczekliki 2018, PTOK 2013 cyt. za: AWA OT.4331.1.2020, Marcos-Gragera 2015]

Źródło: OT.422.67.2020 Afinitor

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Według stanowisk prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego – Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej oraz dr n. med. Wiesława Bala – Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej, przedstawionych w raporcie Afinitor (ewerolimus) we wskazaniu: nowotwór złośliwy nerki (ICD10: C64) – II linia leczenia po leczeniu niwolumabem i kabozantynibem³ skutkiem następstw zaawansowanego nowotworu nerki

² Zgodnie z klasyfikacją ICD-10, trzecia edycja: C64-C66, C68; rak nerki (w tym cewki moczowej i moczowodu).

³ OT.422.67.2020 Afinitor

są: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba i obniżenie jakości życia.

W opracowaniu dotyczącym stosowania Cabometyxu (kabozantynib) we wskazaniu obejmującym leczenie raka nerki (ICD-10 C64) w III oraz III i kolejnej linii leczenia⁴ (pacjenci stosujący sunitynib i niwolumab we wcześniejszych liniach leczenia), eksperci – prof. dr hab. Maciej Krzakowski i dr n. med. Beata Jagielska (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej) wskazali, iż terapia kabozantynibem zapobiega przedwczesnemu zgonowi. Dodatkowo dr Beata Jagielska zaznaczyła, iż kabozantynib stosowany w III i kolejnych liniach leczenia jest terapią ratującą życie i prowadzącą do poprawy stanu zdrowia.

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

2.3. Oceniana technologia

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Cabometyx, tabletki powlekane, 60 mg, 30 tabl., EAN: 3582186003961
Kod ATC	L01XE26
Substancja czynna	Kabozantyn b
Wnioskowane wskazanie	Zaawansowany rak nerkowokomórkowy (ICD-10: C64) – II linia leczenia
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<ul style="list-style-type: none"> Rak nerkowokomórkowy (RCC) <p>Produkt leczniczy CABOMETYX jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC):</p> <ul style="list-style-type: none"> - u nieleczonych wcześniej dorosłych pacjentów z grupy pośredniego lub niekorzystnego ryzyka - u dorosłych pacjentów, u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF). <ul style="list-style-type: none"> Rak wątrobowokomórkowy (HCC) <p>Produkt leczniczy CABOMETYX jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu raka wątrobowokomórkowego (HCC) u dorosłych uprzednio leczonych sorafenibem.</p>
Dawkowanie*	Zalecana dawka produktu CABOMETYX w RCC i HCC wynosi 60 mg raz na dobę. Leczenie należy kontynuować do czasu, w którym pacjent nie będzie już odnosić korzyści klinicznych z leczenia lub do momentu wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności. Postępowanie w razie podejrzanego działania niepożądanego produktu może wymagać czasowego przerwania podawania i (lub) zmniejszenia dawki produktu CABOMETYX. Jeśli konieczne jest zmniejszenie dawki, zaleca się zmniejszyć ją do 40 mg na dobę, a następnie do 20 mg na dobę. Przerwanie podawania zalecane jest w przypadku toksyczności stopnia 3. lub wyższego wg kryteriów CTCAE lub też nietolerowanej toksyczności stopnia 2. Zmniejszenie dawki zalecane jest w przypadku zdarzeń, które w razie przedłużającego się utrzymywania, mogłyby stać się poważne lub nietolerowane.
Droga podania	Doustna
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	3 miesiące
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Kabozantyn b jest małą cząsteczką, która hamuje liczne receptory kinaz tyrozynowych (RTK) związane ze wzrostem nowotworu i angiogenezą, patologiczną przebudową kości, opornością na leki i tworzeniem przerzutów nowotworu. Kabozantynib był badany w kierunku działania hamującego wobec szeregu kinaz i został zidentyfikowany jako inhibitor receptorów MET (białka receptorowego czynnika wzrostu hepatocytów) oraz VEGF (czynnika wzrostu śródbłonna naczyń). Ponadto kabozantyn b hamuje inne kinazy tyrozynowe, w tym receptor GAS6 (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, receptor czynnika komórek macierzystych (KIT), TRKB, fms-podobną kinazę tyrozynową 3 (FLT3) i TIE-2.

Źródło: ChPL Cabometyx, zlecenie MZ

*Zgodnie z z zleceniem MZ dawka leku wynosi 60mg raz na dobę i jest tym samym zgodna z ChPL

⁴ OT.422.89.2019/OT.422.97.2019 Cabometyx

Komentarz Agencji

Zarejestrowane wskazanie leku Cabometyx obejmuje leczenie dorosłych pacjentów, u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF). W analizowanym przypadku, u pacjentki w pierwszej linii zastosowano niwolumab i ipilimumab, stąd należy zaznaczyć, że wskazanie to nie mieści we wskazaniu zarejestrowanym.

Należy podkreślić, iż od 11 stycznia 2019 r. lek Opdivo w skojarzeniu z ipilimumabem jest zarejestrowany w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem. Skojarzenie to jest rekomendowane przez wytyczne kliniczne ESMO 2020, nie jest jednak refundowane ze środków publicznych w Polsce. Pacjent, którego dotyczy wniosek stosował ww. terapię w ramach badania klinicznego. Stosowanie produktu Opdivo (we wskazaniu: rak nerki (ICD-10: C64) w ramach I linii leczenia w przypadku przeciwwskazań do stosowania inhibitorów receptorowych kinaz tyrozynowych było oceniane w Agencji w 2019 r. w ramach RDTL. Zarówno Opinia Rady Przejrzystości nr 374/2019, jak i Opinia Agencji nr 104/2019 były pozytywne. W chwili obecnej w Agencji oceniana jest zasadność finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab) w skojarzeniu z ipilimumabem w zaawansowanym raku nerkowokomórkowym (ICD-10: C64) w ramach RDTL.

Obecnie brak jest w Polsce technologii refundowanych w II linii leczenia po terapii skojarzonej niwolumabem i ipilimumabem.

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących stosowania kabozantynibu w analizowanym wskazaniu wykonano przeszukanie w bazie informacji medycznej PubMed. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 20.08.2020 r.

Zastosowaną strategię 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)	dorośli (wiek ≥ 18 lat) z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (II-linia leczenia), u których w I-linii leczenia stosowano niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem Do przeglądu włączono również badania raportujące wyniki dla populacji leczonej w pierwszej linii z zastosowaniem inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych w schematach złożonych (ICB + ICB, ICB + inne) oraz ICB w monoterapii.	niezgodna ze wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	kabozantynib stosowany jako II linia leczenia	niezgodna ze wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	nie ograniczono	-
Punkty końcowe (O)	dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji w analizowanej populacji pacjentów	dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; randomizowane, kontrolowane badania kliniczne; badania nierandomizowane; badania jednoramienne; badania obserwacyjne, serie i opisy przypadków. W przypadku odnalezienia wielu dowodów do analizy kwalifikowano badania z najwyższego poziomu dowodów naukowych	niespełniające kryteriów włączenia
Inne	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w pełnym tekście; do przeglądu kwalifikowano również abstrakty konferencyjne dotyczące dłuższych okresów obserwacji oraz analiz dodatkowych z badania pierwotnego, którego wstępne wyniki opublikowano w postaci pełnotekstowej publikacje w języku angielskim lub polskim 	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w postaci abstraktu lub listu, publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia brak raportowania odrębnych wyników dla kabozantynibu

ICB – inhibitor immunologicznych punktów kontrolnych

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Ocenę skuteczności kabozantynibu w II-linii leczenia po wcześniejszym niepowodzeniu immunoterapii niwolumab + ipilimumab oparto o 5 badań retrospektywnych: Auvray 2019, Shah 2019, Barata 2018, Graham 2019 i McGregor 2020.

Publikacja Auvray 2019 stanowi jedyne odnalezione badanie, w którym oceniano efektywność kliniczną inhibitorów kinazy tyrozynowej działających na receptor czynnika wzrostu śródbłonka naczyń (VEGF-TKI), w tym kabozantynibu (KAB) (u 2 pacjentów) w II-linii leczenia wyłącznie po niepowodzeniu leczenia niwolumabem i ipilimumabem (NIW + IPI), tj. schematu stosowanego w I linii leczenia w analizowanym przypadku. Jednocześnie w publikacji nie raportowano odrębnych wyników dla KAB. Wyniki przedstawiono łącznie dla populacji stosującej kabozantynib i aksytynib, tj. VEGF-TKI drugiej generacji.

W odnalezionych 4 badaniach retrospektywnych (Shah 2019, Barata 2018, Graham 2019, McGregor 2020) przedstawiono wyniki dotyczące stosowania KAB po niepowodzeniu immunoterapii z wykorzystaniem inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych (ICB), w tym także niwolumabu i ipilimumabu. Immunoterapię stosowano w monoterapii (ICB-monoterapia) i/lub w leczeniu złożonym (ICB + ICB – głównie NIW + IPI, ICB + TKI, ICB + inne).

W związku z brakiem dowodów z wyższego poziomu jakości oraz małą liczbą pacjentów stosujących KAB we wskazanych powyżej badaniach, w ramach przedmiotowej AKL przedstawiono również w formie skrótowej wyniki randomizowanego badania METEOR, w którym porównywano skuteczność kabozantynibu i ewerolimusu w II linii leczenia u dorosłych pacjentów z zaawansowanym jasnokomórkowym rakiem nerki, którzy byli wcześniej leczeni m.in. z wykorzystaniem immunoterapii opartej o anty-PD-1/PD-L1 (m.in. niwolumab).

Analizę kliniczną dla komparatora, tj. aksytynibu (AKS) stosowanego w II linii leczenia, oparto o wyniki raportowane w czterech wskazanych powyżej badaniach retrospektywnych, w których oceniano skuteczność kabozantynibu – Auvray 2019, Barata 2018, Graham 2019, Shah 2019. Dodatkowo, z uwagi na ograniczonej jakości dowody i niewielką populację ocenianą w badaniach, w sposób skrótowy przedstawiono wyniki prospektywnego badania II fazy, Ornstein 2019, w którym AKS w różnych liniach leczenia stosowano po niepowodzeniu terapii ICB, w tym terapii niwolumabem + ipilimumabem.

Skrótowną charakterystykę badań włączonych do analizy zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 3 Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Metodyka	Charakterystyka populacji	Punkty końcowe
Analiza główna			
Auvray 2019 <u>Źródło finansowania:</u> <i>Brak informacji</i> <u>Konflikt interesów:</u> <i>Autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</i>	Typ badania: retrospektywne Cel badania: ocena efektywności klinicznej stosowania VEGF-TKI w II linii leczenia po niepowodzeniu terapii niwolumab-ipilimumab Interwencja: <ul style="list-style-type: none"> VEGFR-TKI w tym: kabozantynib, sunitynib, pazopanib, aksytyn b Okres obserwacji: 22 mies. (95%CI: 19; NR) – mediana Typ poprzedniej terapii: niwolumab + ipilimumab (NIW + IPI)	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci z przerzutowym ccRCC (rak nerkowokomórkowy typu jasnokomórkowego). Pacjenci z umiarkowanym ryzykiem wg kategorii rokowniczej IMDC stanowili 21/33, tj. 64% pacjentów) pacjenci włączeni do badania Checkmate 214, u których wystąpiło niepowodzenie terapii niwolumabem-ipilimumabem, u których zastosowano VEGF-TKI w II linii leczenia mediana wieku: 61 lat (zakres 40-77) Liczebność populacji: Leczenie KAB stosowało 2 z 33 pacjentów (6%) włączonych do badania Pozostałe schematy: <ul style="list-style-type: none"> Sunitinib: 17 (51,5%) Aksytynib: 8 (24,2%) Pazopanib: 6 (18,2%) 	<ul style="list-style-type: none"> PFS – czas przeżycia wolny od progresji choroby OS – przeżycie całkowite ORR – wskaźnik odpowiedzi na leczenie
Barata 2018 <u>Źródło finansowania:</u> <i>Brak informacji</i> <u>Konflikt interesów:</u> <i>Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</i>	Typ badania: retrospektywne, wieloośrodkowe, obejmowało pacjentów z jasnokomórkowym mRCC włączonych do jednego z siedmiu badań klinicznych (NCT02420821, NCT01984242, NCT01472081, NCT02231749, NCT02853331, NCT024937500, NCT0268400). Cel badania: ocena skuteczności terapii VEGFR-TKI po progresji raka nerkowokomórkowego, jasnokomórkowego w I linii leczonego immunoterapią Interwencja: II linia leczenia oparta na VEGFR-TKI: <ul style="list-style-type: none"> aksytynib; kabozantynib; pazopanib; sunityn b 	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci z jasnokomórkowym rakiem nerkowokomórkowy z przerzutami progresja choroby potwierdzona przez lekarza prowadzącego terapia I linii oparta na immunoterapii, w tym na inhibitorach immunologicznych punktów kontroli: <ul style="list-style-type: none"> atezolizumab (ATZ)/bewacyzumab (BEW): 64% pacjentów; ipilimumab/niwolumab: 33% pacjentów; aksytyn b/awelumab: 3%. z badania wykluczano pacjentów, którzy pozostali na całym lub częściowym schemacie ICB Liczebność populacji: Leczenie KAB stosowało 4 z 31 pacjentów (12%) włączonych do badania Pozostałe schematy: <ul style="list-style-type: none"> aksytynib n=16 (48%) 	<ul style="list-style-type: none"> ORR – całkowity odsetek odpowiedzi na leczeni PFS – czas przeżycia wolny od progresji choroby. Okres od rozpoczęcia do odstawienia leku z powodu progresji, zgonu lub ostatniej obserwacji SD – stabilizacja choroby PD – progresja choroby Bezpieczeństwo: wystąpienie zdarzeń niepożądanych

Badanie	Metodyka	Charakterystyka populacji	Punkty końcowe
	<p>rozpoczęta po medianie 27 dni (0–2 lata) od progresji choroby podczas immunoterapii opartej na inhibitorach immunologicznych punktów kontroli (ICB).</p> <p>Okres obserwacji: mediana okresu obserwacji od rozpoczęcia II linii leczenia wyniosła 13 miesięcy</p>	<ul style="list-style-type: none"> • pazopanib n=9 (27%) • sunitynib n=4 (12%) 	
<p>Shah 2019 <u>Źródło finansowania:</u> <i>Brak.</i> <u>Konflikt interesów:</u> <i>Autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</i></p>	<p>Typ badania: retrospektywne</p> <p>Cel badania: ocena efektywności klinicznej stosowania VEGFR-TKI w II linii leczenia po niepowodzeniu immunoterapii z wykorzystaniem inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych.</p> <p>Interwencja: VEGFR-TKI, w tym: kabozantynib, sunitynib, pazopanib, aksytyn b</p> <p>Okres obserwacji: mediana 14,9 mies. – całkowita populacja pacjentów</p>	<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z przerzutowym, jasnokomórkowym ccRCC, u których zastosowano VEGFR-TKI w II linii leczenia • pacjenci po niepowodzeniu terapii ICB stosowanej w I linii w ramach badań klinicznych (niwolumab – monoterapia, niwolumab + ipilimumab, niwolumab + bewacyzumab, atezolizumab + bewacyzumab, atezolizumab – monoterapia): <ul style="list-style-type: none"> ○ - niwolumab + ipilimumab: 33/70 (47%) ○ - ICB (PD(L)-1)–monoterapia: 12/70 (17%) ○ - ICB (PD(L)-1) + anty-VEGF: 25/70 (36%) • mediana wieku: 59 lat • pacjenci z pośrednim ryzykiem wg kategorii rokowniczej IMDC: 48/70 (69%) KAB zastosowano u 1, 16 i 3 pacjentów odpowiednio z korzystnym, pośrednim i niekorzystnym ryzykiem wg kategorii rokowniczej IMDC. <p>Liczebność populacji: Leczenie KAB stosowało 20 z 70 pacjentów (28%) włączonych do badania Pozostałe schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • aksytynib: 25 (36%) • pazopanib: 19 (27%) • sunitynib: 6 (9%) 	<ul style="list-style-type: none"> • PFS – czas przeżycia wolny od progresji choroby • OS – przeżycie całkowite • SD – stabilizacja choroby • CP – całkowita odpowiedź • PR – częściowa odpowiedź • Bezpieczeństwo: wystąpienie zdarzeń niepożądanych
<p>Graham 2019 <u>Źródło finansowania:</u> <i>Pfizer, Inc.</i> <u>Konflikt interesów:</u> <i>Autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</i></p>	<p>Typ badania: retrospektywne, dane pozyskano z dokumentacji medycznej pacjentów z 8 ośrodków klinicznych w latach 2010-2018</p> <p>Cel badania: opisanie schematu leczenia i ocena klinicznej skuteczności terapii celowanej u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym z przerzutami (mRCC, ang. metastatic renal cell carcinoma), którzy otrzymali wcześniej terapię immunologiczną</p> <p>Interwencja: II linia leczenia oparta na terapii VEGFR-TKI:</p> <ul style="list-style-type: none"> • aksytynib; • bewacyzumab • kabozantynib; • pazopanib; • sorafenib; • sunityn b <p>lub inhibitorami kinazy mTOR:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ewerolimus; • temsyrolimus 	<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci w wieku ≥ 18 lat • rak nerkowokomórkowy z przerzutami • po I linii terapii opartej na immunoterapii <p>Liczebność populacji: Leczenie KAB po I linii opartej na niwolumabie (w monoterapii lub z ipilimumabem) stosowało 64 z 255 pacjentów (25,1%) włączonych do badania Pozostałe schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • aksytynib: 83 (32,6%); • sunitynib: 31 (12,2%); • bewacyzumab: 2 (0,8%) • pazopanib: 29 (11,4%); • sorafenib: 11 (4,3%); • temsyrolimus: 5 (2,0%); • ewerolimus: 30 (11,8%) 	<ul style="list-style-type: none"> • TTD – czas od rozpoczęcia terapii do jej przerwania z dowolnej przyczyny (w tym progresji, zgonu lub toksyczności), obliczono z zastosowaniem metody Kaplana-Meiera • OS – czas od rozpoczęcia terapii celowanej do zgonu z dowolnej przyczyny • ORR – odsetek pacjentów z częściową lub całkowitą odpowiedzią. Odpowiedź na leczenie oceniana przez lekarza, opierała się na kryteriach klinicznych lub kryteriach radiologicznych przy użyciu wytycznych Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, z oceną obrazową przeprowadzaną w klinicznie zmiennych punktach czasowych

Badanie	Metodyka	Charakterystyka populacji	Punkty końcowe
<p>McGregor 2020</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Nie otrzymano grantu finansowego z publicznych, komercyjnych lub niekomercyjnych z sektorów</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy przedstawili zakres konfliktu interesów</p>	<p>Okres obserwacji: okres od rozpoczęcia terapii celowanej VEGFR-TKI lub mTOR do daty ostatniego pomiaru lub zgonu</p> <p>Typ badania: retrospektywne, wieloośrodkowe</p> <p>Cel badania: ocena skuteczności KAB po niepowodzeniu leczenia immunoterapią ukierunkowaną na immunologiczne punkty kontroli (ICB)</p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> Kabozantynib (dawka rozpoczynająca leczenie; 60 mg lub 40 mg) <p>Okres obserwacji: mediana czasu od rozpoczęcia leczenia kabozantynibem – 12 mies. (zakres <1-33 mies.)</p>	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci leczeni w latach 2012-2018 w Dana-Farber Cancer Institute oraz Winship Cancer Institute of Emory University, u których KAB zastosowano zaraz po przerwaniu terapii z zastosowaniem inh bitorów immunologicznych punktów kontrolnych (ICB)* pacjenci z przerzutowym, jasnokomórkowym RCC (pacjenci z pośrednim ryzykiem wg kategorii rokowniczej IMDC stanowili 57/86 pacjentów tj. 66,3%, obecność przerzutów do kości stwierdzono u 45 pacjentów (52%)) <p>Liczebność populacji:</p> <p>Leczenie KAB po uprzednim leczeniu schematem ICB + ICB stosowało 12 pacjentów (14%) z 86 włączonych do badania.</p> <p>Pozostałe schematy stosowane w uprzednich liniach leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ICB–monoterapia: 43 (50%) ICB + TKI: 25 (29%) ICB + inne: 6 (7%) <ul style="list-style-type: none"> Odsetek pacjentów leczonych ICB (ICB–monoterapia lub ICB + ICB) w zależności od linii stosowania wynosił: <ul style="list-style-type: none"> -1 linia: 52/86 (60,5%) - 2 lub wyższa: 34/86 (39,5%) 	<ul style="list-style-type: none"> TTF – czas do niepowodzenia terapii ORR – wskaźnik odpowiedzi na leczenie CP – całkowita odpowiedź na leczenie PR – odpowiedź częściowa SD – stabilizacja choroby PD – progresja choroby Bezpieczeństwo
Analiza dodatkowa			
Kabozantynib			
<p>METEOR</p> <p>(Choueiri 2015, Choueiri 2016, Cella 2018, Powles 2018)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Exelixis Inc.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy przedstawili zakres konfliktu interesów</p>	<p>Typ badania: randomizowane, międzynarodowe, wieloośrodkowe, otwarte badanie fazy III, w układzie grup równoległych</p> <p>Okres obserwacji: grupa kabozantynibu: mediana 18,7 mies. (IQR 16,1–21,1); grupa ewerolimusu: mediana 18,8 mies. (IQR 16,0-21,2)</p> <p>Interwencje: Kabozantynib w dawce 60 mg 1 x dzień (w przypadku wystąpienia działań niepożądanych dopuszczono redukcję dawki do 40 mg, a następnie do 20 mg). Ewerolimus w dawce 10 mg 1 x dzień (w przypadku wystąpienia działań niepożądanych dopuszczono redukcję dawki do 5 mg, a następnie do 2,5 mg)</p> <p>Hipoteza: superiority</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat histologicznie lub cytologicznie potwierdzony rak nerkowokomórkowy zaawansowany lub z przerzutami z komponentą jasnokomórkową choroba mierzalna wg kryteriów RECIST 1.1 progresja choroby po co najmniej jednym z wcześniej stosowanych inhibitorów receptora kinazy tyrozynowej VEGF (np. sorafenib, sunitynib, aksytyn b, pazopanib, tiwozan b); pacjenci powinni otrzymać ostatnią dawkę leku w ciągu 6 miesięcy przed datą randomizacji do badania stan sprawności wg skali Karnofsky'ego $\geq 70\%$ prawidłowe funkcjonowanie narządów oraz szpiku kostnego stosowanie medycznie akceptowalnych metod antykoncepcji przez osoby aktywne seksualnie <p>Kryteria wyłączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze stosowanie ewerolimusu lub jakiegokolwiek inhibitora TORC1/PI3K/AKT lub kabozantynibu stosowanie któregośkolwiek z VEGF-TKI w ciągu dwóch tygodni przed randomizacją pacjenci z niekontrolowanymi, współistniejącymi lub niedawno przebytymi chorobami stosowanie któregośkolwiek z przeciwciał przeciw nowotworowych w ciągu 4 tygodni przed randomizacją <p>Liczebność grup:</p>	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od progresji choroby <p>Pozostałe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite odsetek obiektywnych odpowiedzi, w tym odsetek całkowitych i częściowych odpowiedzi na leczenie stabilizacja choroby progresja choroby jakość życia profil bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Charakterystyka populacji	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> kabozantynib N=330 ewerolimus N=328 	
Aksytynib			
<p>Ornstein 2019 <u>Źródło finansowania:</u> Pfizer <u>Konflikt interesów:</u> Autorzy przedstawili zakres konfliktu interesów</p>	<p>Typ badania: prospektywne, wieloośrodkowe, II fazy Cel badania: ocena efektywności klinicznej aksytynibu stosowanego w dawkach dobranych indywidualnie po niepowodzeniu terapii ICB Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> aksytynib (AKS) (dawkowanie ustalane indywidualnie) <p>W II linii aksytynibu stosowało 11 pacjentów (28%). U 19 (48%), 9 (23%) i 1 (3%) AKS był stosowany odpowiednio jako III, IV, V linii leczenia. Okres obserwacji: 8,7 mies. (IQR 3,7–14,2)</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat histologicznie lub cytologicznie potwierdzony przerzutowy lub lokalnie zaawansowany ccRCC co najmniej jedno uprzednie leczenie prawidłowe funkcjonowanie narządów na poziomie $>70\%$ choroba mierzalna wg kryteriów RECIST 1.1 przebyty zabieg nefrektomii nie był wymagany zastosowanie w ramach ostatniej przebytej terapii inh bitorów immunologicznych punktów kontroli (ICB). Uprzednie stosowanie bewacyzumabu lub VEGF-TKI w monoterapii i w schemacie złożonym z ICB było dopuszczalne przed rozpoczęciem terapii ICB <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> stosowania aksytynibu w uprzednich liniach leczenia brak właściwej kontroli ciśnienia krwi, przerzuty nowotworowe do ośrodkowego układu nerwowego, poważne zdarzenia naczyniowe <p>Liczba pacjentów: 40</p> <ul style="list-style-type: none"> Ostatnia stosowana terapia: <ul style="list-style-type: none"> ICB + ICB: 7 pacjentów, w tym 6 pacjentów NIW + IPI (15%), 1 durvalumab + tremelimumab (3%) ICB – monoterapia: 28 pacjentów (70%) (niwolumab, atezolizumab, durvalumab odpowiednio u 25 (63%), 2 (5%), 1 (3%) pacjentów) ICB + antyVEGF (BEW lub ATZ): 2 (5%) ICB + inne: 3 (8%) Pacjenci z pośrednim ryzykiem wg kategorii rokowniczej IMDC: 30/40 (75%); Liczba uprzednich linii leczenia: <ul style="list-style-type: none"> 1 – 11 (23%); 2 – 19 (48%); 3 – 9 (23%); 4 – 1 (3%) 	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od progresji choroby <p>Pozostałe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite stabilizacja choroby całkowita odpowiedź częściowa odpowiedź bezpieczeństwo

*w badaniu nie określono precyzyjnie interwencji stosowanych w danym schemacie ICB;

ccRCC – rak nerkowokomórkowy typu jasnokomórkowego (ang. clear cell renal cell carcinoma); ICB – immunoterapia oparta na inh bitorach immunologicznych punktów kontroli (ang. immune checkpoint inh bitors); PFS – czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. progression free survival); TTF – czas do niepowodzenia terapii (ang. time to failure); TTD – czas do przerywania leczenia (ang. time-to-treatment discontinuation); AKS – aksytynib; KAB – kabozantynib; VEGFR-TKI – drobnocząsteczkowe inh bityory kinaz tyrozynowych receptora VEGF (VEGF-TKI); CP – całkowita odpowiedź (ang. complete response); PR – odpowiedź częściowa (ang. partial response); SD – stabilizacja choroby (ang. stable disease); BOR – najlepsza ogólna odpowiedź: CP/PR + SD (ang. best overall response); DoT – ang. duration of treatment, DoT; ORR – wskaźnik obiektywnych odpowiedzi: CP + PR (ang. objective response rate); ATZ – atezolizumab; NIW – niwolumab; IPI – ipilimumab; PD – progresja choroby (ang. progressed disease); AE – zdarzenie niepożądane (ang. adverse event); BEW – bewacyzumab

Ograniczenia badań i analizy

- nie odnaleziono badań RCT dotyczących stosowania kabozantynibu u pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki po niepowodzeniu terapii niwolumab + ipilimumab;
- do analizy podstawowej włączono badania retrospektywne, w których liczebność pacjentów stosujących kabozantynib w II linii leczenia była niewielka, łącznie 60 pacjentów analizowanych w ramach przedmiotowej AKL (Auvray 2019 – 2 pacjentów; Graham – 7, McGregor – 28; Shah 2019 – 20 oraz Barata 2018 – 3 pacjentów). Brak jest również szczegółowego raportowania wyników dla przedmiotowej subpopulacji;

- w większości włączonych badań (wyjątek stanowi badanie Auvray 2019) wyniki dla kabozantynibu raportowano dla pacjentów stosujących w pierwszej linii immunoterapię z wykorzystaniem różnych inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych, zarówno w monoterapii, jak i w różnych schematach złożonych (w tym również niwolumab + ipilimumab). Nie przedstawiono odrębnych danych dla pacjentów leczonych uprzednio wyłącznie niwolumabem + ipilimumabem. Tym samym populacja w badaniach Shah 2019, Barata 2019, Graham 2019 i McGregor 2020 nie odpowiada w pełni charakterystyce pacjenta objętego zleceniem MZ, u którego niwolumab z ipilimumabem stosowano w badaniu klinicznym, następnie sam ipilimumab z uwagi na silną reakcję związaną z infuzją po niwolumabie);
- w badaniu Auvray 2019, które stanowi jedyne odnalezione badanie oceniające efektywność kabozantynibu w II-linii leczenia wyłącznie po niepowodzeniu leczenia NIW + IPI, tj. schematu stosowanego w I linii leczenia w analizowanym przypadku, nie raportowano odrębnych wyników dla KAB. Dodatkowo kabozantynib był stosowany jedynie przez 2 pacjentów.

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Skuteczność

Wyniki badań retrospektywnych

- **Kabozantynib (KAB) w II linii leczenia**

W badaniu Auvray 2019 nie podano odrębnych wyników dla kabozantynibu. Podano natomiast wyniki łącznie dla pacjentów (n=10), u których zastosowano VEGF-TKI drugiej generacji, tj. KAB i AKS w II linii leczenia po niepowodzeniu leczenia NIW + IPI. Oszacowana mediana OS nie została osiągnięta, a mediana PFS wyniosła 7 mies. (95%CI: 5; NR).

W wyniku zastosowania KAB po niepowodzeniu pierwszej linii leczenia z zastosowaniem ICB w monoterapii lub ICB + ICB w różnych schematach (w tym NIW + IPI) mediana PFS raportowana w badaniu Shah 2019 (n=20) wyniosła 15,2 mies. (95%CI: 7,9; NR). W badaniu McGregor 2020 podano natomiast wyniki dotyczące czasu do niepowodzenia terapii (TTF), który oszacowano na poziomie 8,1 mies. (95%CI 3,6; 15,0).

W subpopulacji pacjentów stosujących w pierwszej linii leczenia wyłącznie NIW lub NIW + IPI, mediany PFS nie osiągnięto w badaniu Barata 2018 (n=3), natomiast mediana czasu do przerwania leczenia (TTD) oszacowana w badaniu Graham 2019 (n=7) wyniosła 11,4 mies. (95%CI: 6,8; 15,0).

Prawdopodobieństwo rocznego przeżycia wynosiło odpowiednio 74% (95%CI: 54; 100), 83% (95%CI: 27; 97), i 55% (95%CI: 32; 73) w badaniach opisanych w publikacjach Shah 2019, Graham 2019 i McGregor 2020.

Wskaźnik ORR na poziomie 33%, 50%, 47% i 43% raportowano w badaniach Barata 2018, Graham 2019, Shah 2019 i McGregor 2020.

- **Aksytynib (AKS) w II linii leczenia**

Podobnie jak analizę kliniczną dla kabozantynibu, analizę dla komparatora, tj. aksytynibu (AKS) oparto o wyniki raportowane w badaniach retrospektywnych Auvray 2019, Barata 2018, Graham 2019, Shah 2019. Dodatkowo przedstawiono wyniki prospektywnego badania Ornstein 2019, w którym AKS w różnych liniach leczenia stosowano po niepowodzeniu terapii ICB, w tym terapii niwolumabem + ipilimumabem.

Mediana PFS oszacowana w badaniu Auvray 2019 u pacjentów, u których zastosowano AKS w drugiej linii leczenia (n=8) wyniosła 7 mies. (95%CI: 5; NR). Mediana OS nie została osiągnięta.

Natomiast mediany PFS raportowane odpowiednio w badaniach Barata 2018 (n=14) i Shah 2019 (n=25) wyniosły odpowiednio 6,4 mies. (95%CI: 4,7; 8,1) i 13,2 mies. (95%CI: 8,6; NR).

W badaniu Graham 2019 (n=12) raportowano wyniki dotyczące czasu do niepowodzenia terapii, który oszacowano na poziomie 10,2 mies. (6,5; NR). Prawdopodobieństwo rocznego przeżycia wynosiło odpowiednio 87% (95%CI: 74; 100) i 89% (95%CI: 45; 98) w publikacjach Shah 2019 i Graham 2019.

Wskaźnik ORR na poziomie 29%, 58% i 42% raportowano w badaniach Barata 2018, Graham 2019 i Shah 2019.

Tabela 4. Wyniki dot. skuteczności kabozantynibu (interwencja) i aksytynibu (komparator) raportowane w badaniach retrospektywnych

Badanie	Interwencja	Mediana PFS/TTD/OS, miesiące (CI 95%)	1-roczy OS % (95% CI)	ORR n/N, % (95% CI)	CP/PR/SD/PD n/N, % (95% CI)
Auvray 2019 Uprzednia linia leczenia: NIW + IPI	KAB (n=2)	Nie raportowano odrębnych wyników dla KAB. Wyniki populacji KAB/AKS (n=10): OS = NR (11; NR) PFS = 7 (5; NR),	b.d.*	b.d.	b.d.
	AKS (n=8)	PFS = 7 (5; NR) OS = NR (11; NR)	b.d.*	b.d.	b.d.
Shah 2019 Uprzednia linia leczenia: NIW-IPI, ICB–monoterapia, ICB + antyVEGF:	KAB (n=20)	PFS = 15,2 (7,9; NR)	74 (54; 100);	9/19, 47%	SD = 10/19, 53% PD = 0
	AKS (n=25)	PFS = 13,2 (8,6; NR)	87 (74; 100)	10/24, 42%	SD = 14/24, 58% PD = 0
Barata 2018 Uprzednia linia leczenia: NIW – monoterapia lub NIW + IPI	KAB (n=3)	PFS = NR	b.d.	1/3, 33%	SD = 2/3, 66% PD = 0
	AKS (n=14)	PFS = 6,4 (4,7; 8,1)	b.d.	4/14, 29%	SD = 9/14, 64% PD = 1/14, 7%
Graham 2019 Uprzednia linia leczenia: NIW – monoterapia lub NIW + IPI	KAB (n=7)	TTD = 11,4 (6,8; 15,0)	83 (27; 97)#	3/7, 50%	b.d.
	AKS (n=12)	TTD = 10,2 (6,5; NR)	89 (45; 98)#	7/12, 58,3 %	b.d.
McGregor 2020[^] Uprzednia linia leczenia: ICB–monoterapia lub ICB + ICB	KAB (n=28)	TTF = 8,1 (3,6; 15,0)	55 (32; 73)	12/28, 43% (24; 63)	b.d.

[^]kabozantynib stanowił jedyną ocenianą interwencję w badaniu McGregor 2020;

*Prawdopodobieństwo odpowiednio rocznego i dwuletniego przeżycia dla populacji całkowitej uwzględnionej w badaniu wynosiło 54% i 37%;

#w ciągu 12-mies. od rozpoczęcia leczenia raportowano wystąpienie jednego zgonu

Skróty: ICB – immunoterapia ukierunkowana na immunologiczne punkty kontroli; PFS – czas przeżycia wolny od progresji choroby; TTF – czas do niepowodzenia terapii (ang. time to failure); PFS – czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. progression free survival); TTD – czas do przerwania leczenia (ang. time-to-treatment discontinuation); AKS – aksytynib; KAB – kabozantynib; NIW – niwolumab; IPI – ipilimumab; CP – całkowita odpowiedź (ang. complete response); PR – odpowiedź częściowa (ang. partial response); SD – stabilizacja choroby (ang. stable disease); DoT – ang. duration of treatment, DoT; ORR – wskaźnik obiektywnych odpowiedzi: CP + PR (ang. objective response rate); b.d. – brak danych; NR – nie osiągnięto (ang. not reached); PD – progresja choroby (ang. progressed disease)

Bezpieczeństwo

Odrębne dane dotyczące profilu bezpieczeństwa kabozantynibu (po niepowodzeniu terapii ICB, niezależnie od linii stosowania) raportowano w publikacji McGregor 2020, w którym KAB stanowił jedyną ocenianą interwencję. Natomiast w badaniach Auvray 2019, Barata 2018 i Shah 2019 przedstawiono wyniki ogółem dla populacji całkowitej włączonej do badania, niezależnie od zastosowanego inhibitora VEGF i typu uprzedniej immunoterapii. Tym samym, za wyjątkiem badania McGregor 2020, przedstawione poniżej informacje dotyczą ocenianej interwencji, komparatora oraz innych inhibitorów VEGF.

Auvray 2019

Zdarzenia niepożądane (AE) obserwowano u wszystkich analizowanych pacjentów (n=33). Wystąpienie co najmniej jednego AE stopnia ≥ 3 obserwowano u 14/33 pacjentów (42%): zespół dłoniowo-podeszwy (n=3, 9%), wysypkę (n=1, 3%), nadciśnienie (n=2, 6%), zatorowość płucną (n=2, 6%), krwotok (n=1, 3%), biegunkę (n=2, 6%) i zapalenie wątroby (n=1, 3%).

Barata 2018

U 73% pacjentów leczonych w ramach II linii inhibitorami kinaz tyrozynowych (aksytynib, kabozantynib, pazopanib, sunitynib) odnotowano zdarzenia niepożądane. Najczęściej zgłaszane AE (dowolnego stopnia) dotyczyły: zmęczenia (36% pacjentów), biegunki (30%), i zapalenia błon śluzowych (24%). Zdarzenia niepożądane stopnia 3-ego lub 4-ego odnotowano u 10 pacjentów, dotyczyły one podwyższonego poziomu prób

wątrobowych (liver function tests – LFT) (n=3), biegunki (n=2), zapalenia błon śluzowych (n=2), zmęczenia (n=1), nadciśnienia (n=1), zmniejszonej liczby płytek krwi (n=1) oraz zespołu nerczycowego (n=1).

Shah 2019

Nie raportowano zdarzeń prowadzących do przerwania terapii wśród pacjentów leczonych KAB. Ogółem, w wyniku wystąpienia AE terapię przerwano u 12/70 pacjentów (27%). U 5/12 pacjentów jako przyczynę przerwania terapii wskazano podwyższony poziom transaminazy (wszystkie przypadki u pacjentów leczonych pazopanibem), u 4/12 zmęczenie lub anoreksję/utratę masy ciała oraz krwawienie z przewodu pokarmowego oraz rozwarstwienia aorty u pojedynczych pacjentów. Konieczność co najmniej jednej redukcji dawki odnotowano u 32/70 (45,7%). Nie obserwowano wystąpienia zgonów związanych ze stosowaniem VEGF-TKI.

McGregor 2020

AE związane z zastosowanym leczeniem wymagające redukcji dawki wystąpiły u 39/86 (45%) pacjentów, najczęściej: zmęczenie (27% pacjentów), zespół dłoniowo-podeszwy (16%), biegunka (10%), anoreksja (6%), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (6%).

AE prowadzące do przerwania leczenia raportowano u 14/86 pacjentów (16,3%). Jako te występujące u więcej niż 1 pacjenta wskazano: zmęczenie, zaburzenia wyników testów wątrobowych, toksyczność płucna (każde u 2 pacjentów).

Badania dodatkowe

Badanie METEOR – kabozantynib vs ewerolimus

Wyniki badania METEOR przedstawiono w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Tam gdzie było to możliwe podano wyniki dla subpopulacji pacjentów, u których zastosowano anty-PD-1/PD-L1 (m. in. niwolumab) w drugiej lub kolejnych liniach leczenia.

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w długości przeżycia całkowitego w subpopulacji pacjentów leczonych uprzednio anty-PD-1/PD-L1 (m. in. niwolumabem). Mediana OS nie została osiągnięta w grupie KAB (n=18), natomiast w grupie ewerolimusu (EWE) (n=14) wyniosła 16,3 miesiąca (HR=0,56; 95% CI: 0,21; 1,52).

Czas do wystąpienia progresji choroby u pacjentów był istotnie statystycznie dłuższy w grupie KAB niż w grupie EWE. Mediana PFS w grupie KAB nie została osiągnięta, a w populacji EWE wyniosła 4,1 mies. (HR=0,22, 95% CI: 0,07; 0,65).

Wskaźnik ORR był wyższy w grupie pacjentów lezonej kabozantynibem w porównaniu do grupy przyjmującej ewerolimus (4 pacjentów, 22% vs 0%). U wszystkich tych pacjentów raportowano osiągnięcie odpowiedzi częściowej (nie obserwowano wystąpienia odpowiedzi całkowitej).

W subpopulacji pacjentów po uprzedniej terapii anty-PD-1/PD-L1, wystąpienie zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia raportowano u 15/18 (83%) w grupie KAB vs 9/14 (64%) w grupie EWE (różnica nie IS⁵). Wśród najczęściej występujących wskazano zmęczenie (28% w grupie KAB vs 14% w grupie EWE), zespół ręka-stop (17% vs 7%), anemia (11% vs 14%), nadciśnienie (22% vs 0%), astenia (11% vs 0%).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w opracowaniach Agencji: OT.4351.11.2017 oraz OT.422.89.2019, OT.422.97.2019.

Ornstein 2019 – aksytynib (badanie jednoramienne)

W publikacji nie raportowano odrębnych wyników dla aksytynibu stosowanego w II linii leczenia. W związku z tym, poniższe wyniki dotyczą populacji całkowitej stosującej aksytynib w badaniu, niezależnie od linii leczenia i typu uprzednio stosowanej ICB.

W momencie odcięcia danych, 10 z 40 pacjentów (25%) było leczonych przez okres, którego mediana wyniosła 15 miesięcy (IQR: 13-24).

Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 8,8 miesiąca (95%CI: 5,7; 16,6)⁶.

U 18/40 pacjentów (45%) odnotowano obiektywną odpowiedź na leczenie. Całkowitą odpowiedź osiągnął 1 pacjent (3%), natomiast częściową odpowiedź 17 (43%). Wśród 12/18 pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź

⁵ Na podstawie oszacowania analityków Agencji

⁶nie osiągnięto pierwszorzędnego punktu końcowego przyjętego w protokole badania tj. mediany PFS na poziomie 9,5 mies., co wskazywałoby na wynik istotny klinicznie. Hipoteza zerowa zakładała osiągnięcie mediany PFS na poziomie 6,5 mies.

na leczenie aksytynibem, 12 osób miało trwałą odpowiedź utrzymującą się co najmniej 12 miesięcy. Większość z pacjentów, która odpowiedziała na leczenie aksytynibem (14 z 18 pacjentów, 78%) dostawała jako uprzednią terapię leczenie skierowane na VEGF. U 4 z 11 pacjentów (36%), którzy otrzymali terapię aksytynibem jako leczenie II linii oraz u 14 z 29 pacjentów (48%), którzy otrzymali terapię aksytynibem jako leczenie III lub kolejnej linii, odnotowano obiektywną odpowiedź na leczenie. 15 z 25 pacjentów (60%) leczonych ICB przez okres krótszy niż 6 miesięcy oraz 3 z 15 pacjentów (20%) leczonych ICB dłużej niż 6 miesięcy osiągnęło odpowiedź na leczenie ($p=0,057$). W eksploracyjnej analizie post hoc nie wykazano jasnego związku pomiędzy wcześniejszym stosowaniem rodzaju inhibitora punktu kontrolnego, a odpowiedzią na leczenie aksytynibem (schemat oparty o inhibitor PD-L1 vs inhibitor PD-1, $p=0,96$; ipilimumab+niwolumab vs monoterapia niwolumabem, $p=0,67$).

Stabilizację choroby obserwowano u 18 pacjentów (45%). Progresa choroby wystąpiła u 4 pacjentów (10%).

Nie raportowano wystąpienia zgonów związanych z zastosowanym leczeniem. Jako najczęściej raportowane AE jakiegokolwiek stopnia wskazano: zmęczenie (33/40 (83%)), nadciśnienie (30/40 (75%)), zespół ręka-stopa (26/40 (65%)). Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi 3 stopnia były: zmęczenie (3/40 pacjentów, 8%), nadciśnienie (24/40 pacjentów, 60%) oraz zespół ręka-stopa (3/40 pacjentów, 8%). Ciężkie AE związane z zastosowanym leczeniem raportowano u 8/40 pacjentów (20%), najczęściej: odwodnienie ($n=4$) biegunka ($n=2$).

3.1.4. Dodatkowe informacje

Informacje na podstawie ChPL

Do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych produktu leczniczego Cabometyx należą: niedokrwistość, niedoczynność tarczycy, zmniejszenie łaknienia, hipomagnezemia, hipokaliemia, zaburzenia smaku, ból głowy, zawroty głowy, nadciśnienie tętnicze, krwotok, dystrofia, duszność, kaszel, biegunka, nudności, wymioty, zapalenie jamy ustnej, zaparcia, ból brzucha, niestrawność, ból nadbrzusza, erytrodyzesteza dłoniowo-podeszwowa, wysypka, ból kończyn, zmęczenie, zapalenie błon śluzowych, astenia, obrzęki odwodowe, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie aktywności AlAT i AspAT w surowicy.

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

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ponieważ większość zdarzeń występuje we wczesnej fazie leczenia, lekarz powinien starannie oceniać stan pacjenta przez pierwsze osiem tygodni leczenia, aby określić, czy konieczna jest modyfikacja dawki. Zdarzenia, niepożądane, które na ogół występują wcześnie, obejmują hipokalcemię, hipokaliemię, małopłytkowość, nadciśnienie tętnicze, erytrodyzestezję dłoniowo-podeszwową (zespół ręka-stopa), białkomocz oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (ból brzucha, zapalenie błon śluzowych, zaparcie, biegunka, wymioty).

Informacje ze stron URPL, EMA i FDA

Na stronie URPL nie zidentyfikowano żadnych doniesień z zakresu bezpieczeństwa stosowania technologii lekowej Cabometyx.

FDA

Na stronie amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków odnaleziono komunikat z marca 2016 r. dotyczący bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Cometriq (kabozantynib w kapsułkach). Produkty lecznicze kabozantynib w tabletkach (Cabometyx) i kabozantynib w kapsułkach (Cometriq) nie są równoważne biologicznie i nie należy ich stosować zamiennie, z tego względu komunikatu odnoszącego się do produktu Cometriq (kabozantynib w kapsułkach) nie zostały przytoczone w niniejszym raporcie.

źródło: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2016-potential-signals-serious-risks-new-safety-information-identified-fda-adverse> [dostęp: 24.08.2020]

Odnaleziono również komunikat z 26.06.2020 r. dotyczący potencjalnych sygnałów na temat poważnego ryzyka / nowych informacji o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego Cabometyx z okresu styczeń – marzec zidentyfikowanych przez system zgłaszania zdarzeń niepożądanych FDA (FEARS).

Stosowanie inhibitorów czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) w tym Cabometyxu może wiązać się z wystąpieniem zdarzenia niepożądanego w postaci rozwarstwienia tętniaka i tętnicy. W związku z powyższym FDA ocenia potrzebę podjęcia działań regulacyjnych.

źródło: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2020-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> [dostęp: 24.08.2020]

EMA

Nie odnaleziono aktualnych sygnałów bezpieczeństwa odnoszących się do działań niepożądanych innych niż opisane w ChPL Cabometyx.

4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wniosek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Cabometyx, ze względu na fakt, iż zgodnie z ChPL Cabometyx w monoterapii jest zarejestrowany do stosowania u dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF), a nie immunoterapię. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Niemniej zgodnie z informacją przedstawioną przez EMA, w zaawansowanym raku nerki Cabometyx (stosowany sekwencyjnie po terapii przeciw VEGF) wydłuża czas przeżycia wolny od progresji choroby, przeżycie całkowite i obiektywną odpowiedź na leczenie. Skala efektów jest uznana za klinicznie istotną i potwierdza możliwość stosowania kabozantynibu jako nowej opcji terapeutycznej w grupie pacjentów z wysoce niezaspokojonymi potrzebami zdrowotnymi. Natomiast skutki uboczne stosowania leku Cabometyx są podobne do innych inhibitorów kinazy tyrozynowej i uważa się je za możliwe do opanowania (z uwzględnieniem konieczności redukcji dawki). Europejska Agencja Leków zdecydowała zatem, że korzyści płynące ze stosowania produktu Cabometyx przewyższają ryzyko i może zostać on dopuszczony do stosowania w UE.

Źródło: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/cabometyx-epar-public-assessment-report_en.pdf; data dostępu: 25.08.2020 r.

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 21.08.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- 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/>.
- inne
 - National Comprehensive Cancer Network (NCCN), <https://www.nccn.org/>

Ze względu na dynamiczne zmiany zachodzące w standardach postępowania w nowotworach nerki, zdecydowano o włączeniu wytycznych, opublikowanych nie wcześniej niż w 2015 r. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 dokumenty wytycznych: polskie PTU 2019 i dwie ogólnoeuropejskie EAU 2019 (aktualizacja 2020) oraz ESMO 2019 (aktualizacja 2020), a także amerykańskie NCCN 1.2021.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTU 2019 (Polska)</p>	<p><u>Zalecenia Polskiego Towarzystwa Urologicznego dotyczące leczenia raka nerki na podstawie wytycznych EAU z 2018 r.</u></p> <p><u>Wytyczne dotyczące pacjentów z zaawansowanym/przerzutowym rakiem nerki</u></p> <p>Leczenie tych chorych ma charakter multidyscyplinarny i wielokierunkowy.</p> <p>Jednym z elementów postępowania terapeutycznego u chorych na zaawansowanego raka nerki może być cytoredukcyjna nefrektomia, którą można rozważyć u pacjentów w dobrym stanie ogólnym, kwalifikujących się do zabiegu operacyjnego.</p> <p>Istotnym elementem leczenia tych chorych jest immunoterapia wykorzystująca między innymi ipilimumab, nivolumab, interferon alfa, bewacyzumab oraz interleukinę 2. Ważną rolę odgrywają również terapie celowane z inhibitorami kinazy tyrozynowej (sorafenib, sunitinib, pazopanib, axitinib, cabozantinib, lenvatinib, tivozanib) oraz inhibitory mTOR (temsirolimus, everolimus).</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: brak informacji</p> <p>Poziom dowodów naukowych: nie wskazano</p> <p>Siła rekomendacji: nie wskazano</p>
<p>EAU 2019, aktualizacja 2020 (Europa)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia raka nerki</u></p> <p><u>Wytyczne dotyczące II linii leczenia przerzutowego raka jasnokomórkowego nerki (ang. <i>metastatic clear-cell renal cell carcinoma</i>)</u></p> <p>Schemat postępowania został przedstawiony na rycinie poniżej.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<div style="text-align: center;"> </div> <p>Rycina 2. I i II linia leczenia raka jasnokomórkowego. Drugą linię leczenia oznaczono na niebiesko [Źródło: Schemat opracowano na podstawie: EAU 2020, Figure 7.1, Figure 7.2].</p> <p>*W odniesieniu do pierwszej linii leczenia wskazano, iż kabozantynib u pacjentów ze średnim i dużym ryzykiem wiąże się z lepszą odpowiedzią na leczenie i PFS, ale nie OS w porównaniu z sunitynibem (2b).</p> <p>^ Monoterapia ukierunkowana z zastosowaniem VEGF została zastąpiona przez immunoterapię inhibitorami punktów kontrolnych stosowanymi w skojarzeniu</p> <p>Po zastosowaniu terapii pembrolizumabem z aksytynibem lub ipilimumabem z niwolumabem wpływ kolejnych terapii jest niejasny – brak randomizowanych badań klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z chorobą oporną na immunoterapię, stosowaną w pierwszej linii; dostępne dane są ograniczone.</p> <p>W II linii leczenia zalecana jest terapia VEGF-TKI.</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji</p> <p>Poziom dowodów naukowych: 1b – rekomendacje oparte na jednym randomizowanym badaniu kontrolnym III fazy; 2b – analiza w podgrupach randomizowanego badania kontrolnego III fazy; 4 – opinia eksperta.</p>
<p>ESMO 2019, aktualizacja 2020 (Europa)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia pacjentów z nerkowokomórkowym rakiem nerki</u> <u>Zalecenia dotyczące II linii leczenia raka jasnokomórkowego nerki, ccRCC (ang. clear cell renal cell carcinoma)</u></p> <p>Schemat postępowania został przedstawiony na rycinie poniżej.</p> <div style="text-align: center;"> </div>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Rycina 3. I i II linia leczenia raka jasnokomórkowego o średnim i dużym ryzyku. Drugą linię leczenia oznaczono na niebiesko [Źródło: Schemat opracowano na podstawie: ESMO 2019 s. 712, ESMO 2020.1 oraz ESMO 2020.1 algorytm].*</p> <p>Dane dotyczące skuteczności terapii w przypadku wystąpienia progresji choroby lub nietolerancji na leczenie pembrolizumabem z aksytynibem lub niwolumbem z ipilimumabem są ograniczone. W przypadku tych pacjentów zalecane jest leczenie VEGF-TKI [III, B].[^]</p> <p>W wytycznych wskazano, iż istnieją prospektywne doniesienia dotyczące stosowania VEGF-TKI w II linii leczenia po niepowodzeniu I linii opartej na immunoterapii, jednakże ograniczają się one do aksytyn bu. Natomiast kabozantynib i tywozanib były badane zazwyczaj u pacjentów stosujących niwolumab w monoterapii [III, B.]</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji</p> <p>Poziom dowodów naukowych: I – dowody pochodzą z co najmniej jednego dużego, randomizowanego badania kontrolowanego, o dobrej jakości metodologicznej lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań klinicznych bez heterogeniczności; II – małe randomizowane badania lub większe badania randomizowane z podejrzeniem popełnienia błędu lub metaanaliza takich badań lub metaanaliza o dużej heterogeniczności; III –prospektywne badanie kohortowe, IV – retrospektywne badania kohortowe lub kliniczno-kontrolne</p> <p>Siła rekomendacji: A – silne dowody świadczące o skuteczności i bezpieczeństwie ocenianego postępowania wraz ze znacznymi korzyściami klinicznymi – postępowanie silnie rekomendowane; B – silne lub umiarkowane dowody świadczące o skuteczności i bezpieczeństwie ocenianego postępowania, nie mniej jednak, z ograniczoną korzyścią kliniczną – postępowanie generalnie rekomendowane; C – niewystarczające dowody do określenia skuteczności i bezpieczeństwa ocenianego postępowania lub też dowody wskazują na korzyści nieprzewyższające ryzyka lub negatywnych skutków stosowania ocenianego postępowania – postępowanie opcjonalne.</p>
<p>NCCN 1.2021 2020 (Stany Zjednoczone)</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia raka nerki</p> <p>Terapia I linii jasnokomórkowego raka nerki o średnim i wysokim ryzyku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia preferowana: <ul style="list-style-type: none"> ○ ipilimumab + niwolumab (kategoria 1) ○ aksytynib + pembrolizumab (kategoria 1) ○ kabozantynib • inne technologie rekomendowane: <ul style="list-style-type: none"> ○ pazopanib ○ sunitynib ○ aksytynib +awelumab <p>U pacjentów z rakiem jasnokomórkowym nerki w IV stadium zaawansowania w przypadku progresji choroby po I linii leczenia lub u pacjentów po nawrocie choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia preferowana: <ul style="list-style-type: none"> ○ kabozantynib (kategoria 1, preferowany), ○ niwolumab (kategoria 1, preferowany), ○ ipilimumab + niwolumab (kategoria 2A), • inne technologie rekomendowane: <ul style="list-style-type: none"> ○ aksytynib (kategoria 1), ○ lenwatyn b + ewerolimus (kategoria 1), ○ aksytynib + pembrolizumab (kategoria 2A), ○ ewerolimus (kategoria 2A), ○ pazopanib (kategoria 2A), ○ sunitynib (kategoria 2A), ○ aksytynib + awelumab (kategoria 3), • użyteczne w szczególnych sytuacjach: <ul style="list-style-type: none"> ○ bewacyzumab lub leki biopodobne (kategoria 2B), ○ sorafenib (kategoria 2B), ○ wysokie dawki interleukiny-2 dla wybranych pacjentów (kategoria 2B), ○ temsyrolimus (kategoria 2B). <p>Źródło finansowania: nie wskazano</p> <p>Siła dowodów:</p> <p>Kategoria 1 – rekomendacja opiera się na dowodach wysokiej jakości (jednolity konsensus NCCN co do tego, że stosowanie danej interwencji jest właściwe);</p> <p>Kategoria 2A – rekomendacja opiera się na dowodach niższej jakości (jednolity konsensus NCCN co do tego, że stosowanie danej interwencji jest właściwe);</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Kategoria 2B – rekomendacja opiera się na dowodach niższej jakości (konsensus NCCN co do tego, że stosowanie danej interwencji jest właściwe); Kategoria 3 – rekomendacja opiera się na dowodach jakiegokolwiek jakości (duży spór NCCN o to, czy zastosowanie danej interwencji jest właściwe).

PTU – Polskie Towarzystwo Urologiczne; EAU – European Association of Urology; ESMO – European Society for Medical Oncology; TKI – Inhibitory kinaz tyrozynowych (ang. *tyrosine kinase inhibitors*); IMDC – International Metastatic RCC Database Consortium; VEGF – śródbłonkowo-naczyniowy czynnik wzrostu (ang. *vascular endothelial growth factor*); ccRCC – rak jasnokomórkowy nerki (ang. *clear cell renal cell carcinoma*).

* W przedstawionych schemacie uwzględniono aktualizacje wprowadzone w 2020 r. Ze względu na to, że 7 lutego 2020 r. w wytycznych ESMO 2019 zostały zaktualizowane rekomendacje odnoszące się I linii leczenia (patrz: ESMO 2020.1) oraz algorytm I linii leczenia dla ccRCC (patrz: ESMO 2020.1 Algorytm) wg opinii analityków przedstawiony fragment ryciny w wytycznych ESMO 2019 (s. 712) odnoszący się do II linii leczenia po zastosowaniu ipilimumabu + niwolumabu może być nieaktualny. W 2019 r. uwzględnił o również ewerolimus w skojarzeniu z lenwatynbem [IV, C; MCBS 4]

^ W rekomendacjach powołano się na publikację: Auvray, Marie, et al. "Second-line targeted therapies after nivolumab-ipilimumab failure in metastatic renal cell carcinoma." *European Journal of Cancer* 108 (2019): 33-40.

Opis odnalezionych wytycznych

W polskich wytycznych PTU 2019 opracowanych na podstawie wytycznych EAU z 2018 r. wskazano, iż istotnym elementem leczenia pacjentów jest immunoterapia w tym ipilimumab i niwolumab. Podkreślono również ważną rolę w terapii inhibitorów kinazy tyrozynowej. Nie przedstawiono jednak sekwencji stosowania poszczególnych substancji leczniczych z danych grup.

Wytyczne EAU 2019 (aktualizacja 2020) u pacjentów z przerzutowym rakiem jasnokomórkowym nerki uprzednio leczonych połączeniem ipilimumabu z niwolumabem, w drugiej linii leczenia rekomendują zastosowanie terapii celowanej VEGF-TKI. Zalecenie oparte zostało na opinii ekspertów.

Według wytycznych ESMO 2019 (aktualizacja luty 2020) u pacjentów uprzednio leczonych z zastosowaniem rekomendowanych opcji leczenia tj.: ipilimumabem i niwolumabem, w drugiej linii leczenia zalecana jest terapia VEGF-TKI (siła dowodów III, stopień rekomendacji B) (nie określono opcji preferowanej). W wytycznych z 2019 r. wskazywano również na możliwość zastosowania skojarzenia ewerolimus i lenwatynibu (siła dowodów IV, stopień rekomendacji C). Jednocześnie podkreślono, iż dane dotyczące skuteczności terapii w przypadku wystąpienia progresji choroby lub nietolerancji leczenia pembrolizumabem z aksytynibem lub niwolumbem z ipilimumabem są ograniczone, a istniejące prospektywne doniesienia dotyczące stosowania VEGF-TKI w II linii leczenia po niepowodzeniu I linii opartej na immunoterapii, ograniczają się do aksytynibu, a także kabozantynibu i tywozanibu, które były badane zazwyczaj u pacjentów stosujących niwolumab w monoterapii.

W rekomendacjach NCCN 2020 u pacjentów w IV stadium zaawansowania jasnokomórkowego raka nerki w przypadku progresji choroby po I linii leczenia lub u pacjentów po nawrocie choroby kabozantynib został wskazany jako preferowana opcja leczenia (kategoria 1). Należy również podkreślić, iż wytyczne NCCN jako terapię preferowaną pierwszej linii wymieniają zastosowany u pacjenta ipilimumab + niwolumab, aksytynib + pembrolizumab i kabozantynib.

Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnej

Zgodnie ze zleceniem MZ wnioskowane wskazanie obejmuje pacjentkę z jasnokomórkowym rakiem nerki w fazie rozsiewu, po niepowodzeniu terapii I linii, opartej o ipilimumab + niwolumab, tj.: terapii rekomendowanej przez najnowsze wytyczne NCCN 2020 i ESMO 2019 (aktualizacja 2020), jednakże niefinansowanej ze środków publicznych w Polsce.

Zgodnie z najnowszymi europejskimi wytycznymi u pacjentów uprzednio leczonych połączeniem niwolumab + ipilimumab zalecane jest zastosowanie VEGF-TKI, chociaż dowody na ich skuteczność w II linii leczenia po immunoterapii są ograniczone. Wytyczne ESMO 2019 (aktualizacja 2020) wskazały, iż prospektywne dane dostępne są jedynie dla aksytynibu, a kabozantynib i tywozanib były badane zazwyczaj u pacjentów stosujących niwolumab w monoterapii. W związku z tym, obecnie brak jest preferencyjnych terapii VEGF-TKI określonych do stosowania w przedmiotowym wskazaniu.

W wytycznych NCCN 2020 terapią preferowaną w II linii leczenia obok kabozantynibu jest niwolumab w monoterapii lub w analizowanym skojarzeniu, który nie może stanowić komparatora dla wnioskowanej technologii, ze względu na jego wykorzystanie w ramach I linii leczenia. Wytyczne NCCN 2020 jako inne technologie niepreferowane zalecają stosowanie aksytynibu (kategoria 1), aksytynibu z pembrolizumabem (kategoria 2A) lub awelumabem (kategoria 3), pazopanibu (kategoria 2A) i sunitynibu (kategoria 2A), ewerolimusu

(kategoria 2 A) lenwatynibu w skojarzeniu z ewerolimusem (kategoria 1). Wytyczne nie wskazują sekwencji stosowanych terapii.

Żadna z ww. substancji czynnych nie jest zarejestrowana w analizowanym wskazaniu.

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. Obecnie w Polsce obowiązuje program lekowy B.10 „Leczenie raka nerki (ICD-10:C64)”, w ramach którego pacjenci są kwalifikowani do wnioskowanej terapii II linii – kabozantynibem w przypadku udokumentowanego niepowodzenia wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) stosowanej jako jedyne leczenie. W ramach programu refundowane są również inne leki wymieniane przez wytyczne: sunitynib, pazopanib, aksytynib, ewerolimus, jednakże pacjentka, której dotyczy wnioski nie spełnia kryteriów rozpoczęcia leczenia tymi substancjami czynnymi.

Przyjmując za wytycznymi NCCN 2020 kabozantynib jako jedyną preferowaną opcję leczenia II linii, po wykluczeniu terapii niwolumabem można przyjąć, iż dla wnioskowanej technologii brak jest aktywnego komparatora.

Niemniej uwzględniając w rozważaniach również wytyczne ESMO 2019 (aktualizacja 2020), które nie wskazują opcji preferowanych spośród VEGF-TKI, ale wskazują na istnienie badania dla aksytynibu po niepowodzeniu inhibitorów punktów kontrolnych oraz wytyczne NCCN 2020, w których aksytynib wprawdzie nie jest opcją preferowaną, ale rekomendacja dotycząca jego stosowania oparta jest na dowodach wysokiej jakości, jako potencjalną technologię alternatywną dla ocenianej technologii lekowej przyjęto aksytynib.

Jednocześnie biorąc pod uwagę wytyczne ESMO 2019 i ich aktualizację z 2020 r., które nie wskazują jasno pozycji terapii skojarzonej ewerolimusem i lenwatynibem, a także niższą niż dla VEGF-TKI siłę rekomendacji dla stosowania tego skojarzenia w analizowanym wskazaniu, wykluczono to skojarzenie z grona potencjalnych komparatorów dla wnioskowanej technologii, pomimo iż wytyczne NCCN 2020 wskazują, iż rekomendacja dotycząca tego skojarzenia oparta jest na wysokiej jakości dowodach.

6. Konkurencyjność cenowa

Zlecenie MZ dotyczy oceny zastosowania terapii lekiem Cabometyx (kabozantynib), 60 mg, 30 tabl., którego dawkowanie określono na 60 mg dziennie. Zgodnie ze zleceniem MZ cena netto opakowania jednostkowego wynosi [REDACTED]

W ramach zlecenia wskazano, że do przeprowadzenia 3-mies. terapii niezbędne będzie wykorzystanie 3 opakowań leku (90 tabl.), łączny koszt netto (koszt uwzględniający marżę hurtową) terapii wyniesie [REDACTED], natomiast koszt brutto [REDACTED].

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 24 sierpnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2020 r. cena hurtowa brutto (CHB) opakowania produktu Cabometyx 60 mg, 30 tabl. wynosi 29 665,44 PLN, co przy wskazanej potrzebnej liczbie opakowań daje koszt brutto 3-mies. terapii w wysokości ok. 88 996 PLN.

Należy zauważyć, iż proponowana we wniosku cena leku Cabometyx jest [REDACTED] wynikająca z Obwieszczenia MZ.

Jako terapię alternatywną w stosunku do kabozantynibu przyjęto aksytynib (produkt leczniczy Inlyta 5 mg tabl. powl.). Zgodnie z ChPL zalecana dawka aksytynibu wynosi 5 mg dwa razy na dobę. Zgodnie z Obwieszczeniem MZ koszt jednego opakowania leku Inlyta o mocy 5 mg wynosi 18 098,64 PLN brutto. Natomiast koszt 90-dni terapii (3,2 opakowania) to ok. 58 174 PLN brutto.

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej i komparatora.

Tabela 6. Koszty 3-mies. terapii produktem leczniczym Cabometyx (kabozantynib) i Inlyta (aksytynib) w zależności od źródła danych

Produkt	Źródło danych	Cena netto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]*	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3 mies. terapii brutto [PLN]
Cabometyx tabl. powl., 60 mg, 30 szt.	Według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Według obwieszczenia MZ (24.08.2020 r.)	26 160,00	29 665,44	88 996,32
Inlyta tabl. powl., 5 mg	Według obwieszczenia MZ (24.08.2020 r.)	15 960,00	18 098,64	58 174,20

*cena netto ze zlecenia MZ uwzględnia marżę hurtową;

**cena netto z Obwieszczenia MZ została obliczona na podstawie podanej urzędowej ceny zbytu i stanowi cenę bez podatku VAT i marży hurtowej

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z np. 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.

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

Analizowane wskazanie obejmuje pacjentów z jasnokomórkowym rakiem nerki, po niepowodzeniu terapii I linii – niwolumabem i ipilimumabem, tj.: terapią nierefundowaną ze środków publicznych w Polsce, stąd nie ma możliwości określenia populacji docelowej na podstawie danych NFZ. Konsultant Wojewódzki – dr Michał Wiśniewski w rozmowie telefonicznej wskazał jedynie, iż liczba pacjentów leczonych w II linii leczenia będzie zbliżona do liczby pacjentów leczonych w I 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.

Jednocześnie w celach poglądowych zdecydowano o przedstawieniu scenariusza maksymalnego, w którym niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem podlega refundacji i zastępuje wszystkie dotychczas stosowane terapie I linii refundowane w ramach programu lekowego B.10 „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”, a kabozantynib jest stosowany u wszystkich pacjentów po I linii. Należy mieć na uwadze, iż wariant ten jest znacznie przeszacowany i oparty na założeniach niemożliwych do realizacji w praktyce klinicznej.

Zgodnie z danymi NFZ w 2019 r. w ramach programu lekowego B.10 „Leczenie raka nerki (ICD-10: C64)” w pierwszej linii leczenia substancjami czynnymi: temsylolimus, pazopanib, sorafenib i sunitynib leczonych było 1926 pacjentów.

W przypadku przyjęcia, iż wszyscy ww. pacjenci w przypadku pozytywnej decyzji MZ będą stosowali analizowaną technologię lekową przez 3 miesiące koszt terapii brutto, przy przyjęciu cen i dawkowania leku na podstawie wniosku dołączonego do zlecenia MZ wyniósłby ok. [REDACTED]. Tożsamy koszt przy uwzględnieniu danych z Obwieszczenia MZ wyniósłby 171,41 mln PLN.

Natomiast 3 miesięczne wydatki ponoszone na terapię lekiem Inlyta 1926 pacjentów wyniosą ok. 112,04 mln PLN (obliczenia wg ceny z Obwieszczenia MZ).

Założenia dotyczące dawkowania i przyjętych danych kosztowych są analogiczne do opisanych w rozdziale 6. Wyniki oszacowań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Oszacowanie wpływu na budżet finansowania leku Cabometyx we wnioskowanym wskazaniu

Źródła danych	Koszt 3 mies. terapii brutto [PLN] – 1926 pacjentów
Cabometyx tabl. powł., 60 mg, 30 szt.	
Według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	[REDACTED]
Według obwieszczenia MZ (24.08.2020 r.)	171 406 912,32
Inlyta tabl. powł., 5 mg	
Według obwieszczenia MZ (24.08.2020 r.)	112 043 509,20

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia nie odzwierciedlają rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na znaczną niepewność dotyczącą rzeczywistej liczby pacjentów oraz istniejącej umowy podziału ryzyka.

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

8. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne

- Auvray 2019 Auvray M, Auclin E, Barthelemy P, et al. Second-line targeted therapies after nivolumab–ipilimumab failure in metastatic renal cell carcinoma. *Eur J Cancer*, 2019; 108:33–40.
- McGregor 2020 McGregor BA, Lalani AA, Xie W, et al. Activity of cabozantinib after immune checkpoint blockade in metastatic clear-cell renal cell carcinoma. *Eur J Cancer*. 2020;135:203-210.
- Powles 2019 Powles T., Motzer RJ., et al. Outcomes based on prior therapy in the phase 3 METEOR trial of cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma, *British Journal of Cancer* (2018) 119:663–669.
- Shah 2019 Shah AY, Kotecha RR, Lemke EA, et al. Outcomes of patients with metastatic clear-cell renal cell carcinoma treated with second-line VEGFR-TKI after first-line immune checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer*. 2019;114:67-75.
- Ornstein 2019 Ornstein MC, Pal SK, Wood LS, et al. Individualised axitinib regimen for patients with metastatic renal cell carcinoma after treatment with checkpoint inhibitors: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2019; 20:1386–1394.
- Barata 2018 Barata P. C., et al. The efficacy of VEGFR TKI therapy after progression on immune combination therapy in metastatic renal cell carcinoma, *British Journal of Cancer* 2018, 119:160–163;
- Graham 2019 Graham J., et al. Outcomes of Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated with Targeted Therapy After Immuno-oncology Checkpoint Inhibitors, *European Urology Oncology* 2019,

Wytyczne kliniczne

- EAU 2019 Ljungberg, Börje, et al. "European association of urology guidelines on renal cell carcinoma: the 2019 update." *European urology* 75.5 (2019): 799-810. <https://uroweb.org/wp-content/uploads/Ljungberg-B-et-al.-Eur-Urol-2019-755799.-European-Association-of-Urology-Guidelines-on-renal-Cell-carcinoma-the-2019-update.pdf> (data dostępu: 26.08.2020 r.)
- EAU 2020 Ljungberg, Börje, et al. 2020 RCC Guidelines <https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/> (data dostępu: 26.08.2020 r.)
- ESMO 2019 ESMO Guidelines Committee. "Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up." *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology* 30.5 (2019): 706-720. [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)31157-3/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)31157-3/pdf) (data dostępu: 26.08.2020 r.)
- ESMO 2020.1 ESMO Guidelines Committee. eUpdate – Renal Cell Carcinoma Treatment Recommendations Published: 07 February 2020. <https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/renal-cell-carcinoma/eupdate-renal-cell-carcinoma-treatment-recommendations> (data dostępu: 26.08.2020 r.)
- ESMO 2020.1 Algorytm ESMO Guidelines Committee. eUpdate – Renal Cell Carcinoma Treatment Recommendations Published: 07 February 2020. <https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/renal-cell-carcinoma/eupdate-renal-cell-carcinoma-algorithm> (data dostępu: 26.08.2020 r.)
- ESMO 2020.2 ESMO Guidelines Committee. eUpdate – Renal Cell Carcinoma Treatment Recommendations Published: 26 February 2020. <https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/renal-cell-carcinoma/eupdate-renal-cell-carcinoma-treatment-recommendations-2> (data dostępu: 26.08.2020 r.)
- PTOK 2013 PTOK. Stelmach A. i in. Nowotwory układu moczowo-płciowego. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_07_Nowotwory_ukladu_moczowo-plciowego_20130301.pdf (data dostępu: 26.08.2020 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 maja 2019 [https://www.pturol.org.pl/Image/files/Raport-nowotwo%CC%81r-nerki%20\(1\).pdf](https://www.pturol.org.pl/Image/files/Raport-nowotwo%CC%81r-nerki%20(1).pdf) (data dostępu: 26.08.2020 r.)

Pozostałe publikacje

- ChPL Cabometyx Charakterystyka Produktu Leczniczego Cabometyx, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cabometyx-epar-product-information_pl.pdf, data dostępu: 24.08.2020 r.
- ChPL Inlyta Charakterystyka Produktu Leczniczego Inlyta, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/inlyta-epar-product-information_pl.pdf, data dostępu: 24.08.2020 r.

- OT.422.67.2020 Raport OT.422.67.2020: Afinitor (ewerolimus) we wskazaniu: nowotwór złośliwy nerki (ICD10: C64) – II linia leczenia po leczeniu niwolumabem i kabozantynibem
- OT.422.89.2019/
OT.422.97.2019 Cabometyx (kabozantynib) we wskazaniu obejmującym leczenie raka nerki (ICD-10 C64) w III oraz III i kolejnej linii leczenia (pacjenci stosujący sunitynib i niwolumab we wcześniejszych liniach leczenia)
- EPAR https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/cabometyx-epar-public-assessment-report_en.pdf; data dostępu: 25.08.2020 r.
- Cabometyx

9. Załączniki

9.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 20.08.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
	Search: (("cabozantinib" [Supplementary Concept]) OR (cabozantinib[Title/Abstract] OR Cabometyx[Title/Abstract] OR Cometriq[Title/Abstract] OR XL 184[Title/Abstract] OR XL184 cpd[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]) OR („Adenocarcinoma Of Kidney\$"[Title/Abstract] OR „Adenocarcinoma\$, Renal"[Title/Abstract] OR „Adenocarcinoma\$, Renal Cell"[Title/Abstract] OR „Cancer\$, Renal Cell"[Title/Abstract] OR „Carcinoma, Collecting Duct"[Title/Abstract] OR „Carcinoma, Collecting Duct (Kidney)"[Title/Abstract] OR „Carcinoma\$, Hypernephroid"[Title/Abstract] OR „Carcinoma\$, Nephroid"[Title/Abstract] OR „Carcinomas, Collecting Duct"[Title/Abstract] OR „Carcinomas, Collecting Duct (Kidney)"[Title/Abstract] OR „Carcinomas, Renal Cell"[Title/Abstract] OR „Chromophil* Renal Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR „Clear Cell Renal Carcinoma"[Title/Abstract] OR „Clear Cell Renal Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR „Collecting Duct Carcinoma"[Title/Abstract] OR „Collecting Duct Carcinoma (Kidney)"[Title/Abstract] OR „Collecting Duct Carcinoma of the Kidney"[Title/Abstract] OR „Collecting Duct Carcinomas"[Title/Abstract] OR „Collecting Duct Carcinomas (Kidney)"[Title/Abstract] OR „Grawitz Tumor"[Title/Abstract] OR „Hypernephroid Carcinom\$"[Title/Abstract] OR „Hypernephroma\$"[Title/Abstract] OR „Kidney\$, Adenocarcinoma Of"[Title/Abstract] OR „Nephroid Carcinoma\$"[Title/Abstract] OR „Papillary Renal Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR „Renal Adenocarcinoma\$"[Title/Abstract] OR „Renal Cell Adenocarcinoma\$"[Title/Abstract] OR „RenalCell Cancer\$"[Title/Abstract] OR „Renal Cell Carcinoma\$"[Title/Abstract] OR „Renal Cell Carcinoma, Papillary"[Title/Abstract] OR „Renal Collecting Duct Carcinoma"[Title/Abstract] OR „Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR „Carcinomas, Renal Cell"[Title/Abstract] OR „Renal Cell Carcinomas"[Title/Abstract] OR "RCC"[Title/Abstract])) OR (renal[Title/Abstract] AND cell[Title/Abstract] AND carcinoma*[Title/Abstract])) Sort by: Most Recent	256
5	Search: ("cabozantinib" [Supplementary Concept]) OR (cabozantinib[Title/Abstract] OR Cabometyx[Title/Abstract] OR Cometriq[Title/Abstract] OR XL 184[Title/Abstract] OR XL184 cpd[Title/Abstract] OR XL-184[Title/Abstract] OR BMS 907351[Title/Abstract] OR BMS907351[Title/Abstract] OR BMS-907351[Title/Abstract])	905
4	Search: (("Carcinoma, Renal Cell"[Mesh]) OR („Adenocarcinoma Of Kidney\$"[Title/Abstract] OR „Adenocarcinoma\$, Renal"[Title/Abstract] OR „Adenocarcinoma\$, Renal Cell"[Title/Abstract] OR „Cancer\$, Renal Cell"[Title/Abstract] OR „Carcinoma, Collecting Duct"[Title/Abstract] OR „Carcinoma, Collecting Duct (Kidney)"[Title/Abstract] OR „Carcinoma\$, Hypernephroid"[Title/Abstract] OR „Carcinoma\$, Nephroid"[Title/Abstract] OR „Carcinomas, Collecting Duct"[Title/Abstract] OR „Carcinomas, Collecting Duct (Kidney)"[Title/Abstract] OR „Carcinomas, Renal Cell"[Title/Abstract] OR „Chromophil* Renal Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR „Clear Cell Renal Carcinoma"[Title/Abstract] OR „Clear Cell Renal Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR „Collecting Duct Carcinoma"[Title/Abstract] OR „Collecting Duct Carcinoma (Kidney)"[Title/Abstract] OR „Collecting Duct Carcinoma of the Kidney"[Title/Abstract] OR „Collecting Duct Carcinomas"[Title/Abstract] OR „Collecting Duct Carcinomas (Kidney)"[Title/Abstract] OR „Grawitz Tumor"[Title/Abstract] OR „Hypernephroid Carcinom\$"[Title/Abstract] OR „Hypernephroma\$"[Title/Abstract] OR „Kidney\$, Adenocarcinoma Of"[Title/Abstract] OR „Nephroid Carcinoma\$"[Title/Abstract] OR „Papillary Renal Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR „Renal Adenocarcinoma\$"[Title/Abstract] OR „Renal Cell Adenocarcinoma\$"[Title/Abstract] OR „RenalCell Cancer\$"[Title/Abstract] OR „Renal Cell Carcinoma\$"[Title/Abstract] OR „Renal Cell Carcinoma, Papillary"[Title/Abstract] OR „Renal Collecting Duct Carcinoma"[Title/Abstract] OR „Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR „Carcinomas, Renal Cell"[Title/Abstract] OR „Renal Cell Carcinomas"[Title/Abstract] OR "RCC"[Title/Abstract])) OR (renal[Title/Abstract] AND cell[Title/Abstract] AND carcinoma*[Title/Abstract])	54 577
3	Search: renal[Title/Abstract] AND cell[Title/Abstract] AND carcinoma*[Title/Abstract]	44 496
2	Search: „Adenocarcinoma Of Kidney\$"[Title/Abstract] OR „Adenocarcinoma\$, Renal"[Title/Abstract] OR „Adenocarcinoma\$, Renal Cell"[Title/Abstract] OR „Cancer\$, Renal Cell"[Title/Abstract] OR „Carcinoma, Collecting Duct"[Title/Abstract] OR „Carcinoma, Collecting Duct (Kidney)"[Title/Abstract] OR „Carcinoma\$, Hypernephroid"[Title/Abstract] OR „Carcinoma\$, Nephroid"[Title/Abstract] OR „Carcinomas, Collecting Duct"[Title/Abstract] OR „Carcinomas, Collecting Duct (Kidney)"[Title/Abstract] OR „Carcinomas, Renal Cell"[Title/Abstract] OR „Chromophil* Renal Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR „Clear Cell Renal Carcinoma"[Title/Abstract] OR „Clear Cell Renal Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR „Collecting Duct Carcinoma"[Title/Abstract] OR „Collecting Duct Carcinoma (Kidney)"[Title/Abstract] OR „Collecting Duct Carcinoma of the Kidney"[Title/Abstract] OR „Collecting Duct Carcinomas"[Title/Abstract] OR „Collecting Duct Carcinomas (Kidney)"[Title/Abstract] OR „Grawitz Tumor"[Title/Abstract] OR „Hypernephroid Carcinom\$"[Title/Abstract] OR „Hypernephroma\$"[Title/Abstract] OR „Kidney\$, Adenocarcinoma Of"[Title/Abstract] OR „Nephroid Carcinoma\$"[Title/Abstract] OR „Papillary Renal Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR „Renal Adenocarcinoma\$"[Title/Abstract] OR „RenalCell Cancer\$"[Title/Abstract] OR „Renal Cell Adenocarcinoma\$"[Title/Abstract] OR „Renal Cell Carcinoma\$"[Title/Abstract] OR „Renal Cell Carcinoma, Papillary"[Title/Abstract] OR „Renal Collecting Duct	40 537

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
	Carcinoma"[Title/Abstract] OR „Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR „Carcinomas, Renal Cell"[Title/Abstract] OR „Renal Cell Carcinomas"[Title/Abstract]	
1	Search: "Carcinoma, Renal Cell"[Mesh]	33 313