



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Cabometyx (kabozantynib)
w ramach programu lekowego:
leczenie raka nerki (ICD-10 C64)**

Analiza weryfikacyjna

nr OT.4331.47.2020

Data ukończenia: 27 stycznia 2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Ipsen Pharma S.A.S

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Ipsen Pharma S.A.S 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 2016 poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.)

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.)

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem przedsiębiorców o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.)

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	iloraz szans (odds ratio)
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekových
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)

Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 71)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCC	rak nerkowokomórkowy (renal cell carcinoma)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
Skala ECOG	skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group
SE	błąd standardowy (standard error)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
VEGF	Czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (vascular endothelial growth factor)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
CTCAE	powszechna terminologia kryteriów dla zdarzeń niepożądanych (Common Terminology Criteria for Adverse Events)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	14
3.2. Problem zdrowotny	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	19
3.4. Rekomendowane/stosowane technologie medyczne	20
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	20
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	25
3.5. Refundowane technologie medyczne	28
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	28
4. Ocena analizy klinicznej	29
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	29
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	29
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	30
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	31
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	32
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	34
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	37
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	40
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	40
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	40
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	45
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	46
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	46

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	52
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	53
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	53
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	53
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	53
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	54
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	54
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	54
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	54
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	55
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	55
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	55
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	56
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	56
5.4.	Komentarz Agencji	56
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	57
6.1.	Przedstawienie przyjętej przez wnioskodawcę metodyki analizy wpływu na budżet	57
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	57
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	57
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	58
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	59
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	60
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	60
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	60
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	61
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	62
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	64
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	65
11.	Kluczowe informacje i wnioski	67
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	71
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	72
14.	Źródła.....	73
15.	Załączniki.....	77

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 24.11.2020 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.294.2020.12.MO
PLR.4500.295.2020.12.MO
PLR.4500.296.2020.12.MO

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Cabometyx, cabozantinibum, 30 tabletek powlekanych 20 mg, EAN 03582186003947
 - Cabometyx, cabozantinibum, 30 tabletek powlekanych 40 mg, EAN 03582186003954
 - Cabometyx, cabozantinibum, 30 tabletek powlekanych 60 mg, EAN 03582186003961
 - Wnioskowane wskazanie:
w ramach istniejącego programu lekowego B.10 „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” - III linia, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego w I linii oraz niwolumabu w II linii
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- ██████████ zł (Cabometyx 20 mg)
 - ██████████ zł (Cabometyx 40 mg)
 - ██████████ zł (Cabometyx 60 mg)
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

██████████

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny:

Ipsen Pharma S.A.S
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne Billancourt
Francja

Wnioskodawca:

Ipsen Pharma S.A.S
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne Billancourt
Francja

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 24 listopada 2020 r., znaki: PLR.4500.294.2020.12.MO, PLR.4500.295.2020.12.MO, PLR.4500.296.2020.12.MO (data wpływu do AOTMiT 24.11.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Cabometyx, cabozantinibum, 30 tabletek powlekanych 20 mg, EAN 03582186003947,
- Cabometyx, cabozantinibum, 30 tabletek powlekanych 40 mg, EAN 03582186003954,
- Cabometyx, cabozantinibum, 30 tabletek powlekanych 60 mg, EAN 03582186003961.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 14 grudnia 2020 r., znak OT.4331.47.2020.MKS.9. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień.

Zaktualizowane analizy zostały przekazane Agencji w dniu 4 stycznia 2021 r. pismem znak PLR.4500.295.2020.14.MK z dnia 3 stycznia 2021 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Ostatecznie zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Cabometyx (kabozantynib) w 3. linii leczenia zaawansowanego raka nerki, [REDACTED], HealthQuest sp. z o.o. sp. k., Warszawa, marzec 2020 r.
- Uzupełniona po wezwaniu analiza efektywności klinicznej dla leku Cabometyx (kabozantynib) w 3. linii leczenia zaawansowanego raka nerki, [REDACTED], HealthQuest sp. z o.o. sp. k., Warszawa, marzec 2020 r.
- Uzupełniona po wezwaniu analiza ekonomiczna dla leku Cabometyx (kabozantynib) w 3. linii leczenia zaawansowanego raka nerki, [REDACTED], HealthQuest sp. z o.o. sp. k., Warszawa, marzec 2020 r.
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia wraz z analizą racjonalizacyjną dla leku Cabometyx (kabozantynib) w 3. linii leczenia zaawansowanego raka nerki, [REDACTED], HealthQuest sp. z o.o. sp. k., Warszawa, marzec 2020 r.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Cabometyx, cabozantinibum, 30 tabletek powlekanych 20 mg, EAN 03582186003947 Cabometyx, cabozantinibum, 30 tabletek powlekanych 40 mg, EAN 03582186003954 Cabometyx, cabozantinibum, 30 tabletek powlekanych 60 mg, EAN 03582186003961
Kod ATC	L01XE26 L – leki przeciwnowotworowe, L01 – cytostatyki, L01X – inne leki przeciwnowotworowe L01XE – inhibitory kinazy białkowej, L01XE26 – kabozantynib
Substancja czynna	kabozantynib
Wnioskowane wskazanie	leczenie raka nerki (ICD-10 C64) III linia, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego w I linii oraz niwolumabu w II linii
Dawkowanie	Zalecana dawka produktu CABOMETYX w RCC 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	20 mg tabletki powlekane – doustnie 40 mg tabletki powlekane – doustnie 60 mg tabletki powlekane – doustnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Kabozantynib jest małą cząsteczką, która hamuje liczne receptory kinaz tyrozynowych (RTK) związane ze wzrostem nowotworu i angiogenezą, patologiczną przebudową kości, opornością na leki i tworzeniem przerzutów nowotworu. Kabozantynib był badany w kierunku działania hamującego wobec szeregu kinaz i został zidentyfikowany jako inhibitor receptorów MET (białka receptorowego czynnika wzrostu hepatocytów) oraz VEGF (czynnika wzrostu śródbłonka naczyń). Ponadto kabozantynib 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

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia dopuszczenia do obrotu: 09.09.2016 r EMA, pozwolenie nr.: EU/1/16/1136/002, EU/1/16/1136/004, EU/1/16/1136/006
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Rak nerkowokomórkowy (RCC)</p> <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 śródbłonka naczyniowego (VEGF). <p>Rak wątrobowokomórkowy (HCC)</p> <p>Produkt leczniczy CABOMETYX jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu raka wątrobowokomórkowego (HCC) u dorosłych uprzednio leczonych sorafenem.</p>
Status leku sierocego	nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	nie dotyczy

Źródło: ChPL Cabometyx

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Dotychczas produkt leczniczy Cabometyx był przedmiotem oceny w następujących wskazaniach:

- leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C22) (zlecenia: 276/2019, 32/2020);
- leczenie raka nerki (ICD-10 C64) – II linia leczenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (zlecenia: 151/2020, 186/2020);
- leczenie zaawansowanego raka brodawkowatego nerki z przerzutami (ICD-10 C64.9) (zlecenie 155/2020);
- leczenie raka nerki (ICD-10 C64) II linia leczenia (zlecenia: 49/2017, 50/2017, 51/2017);
- leczenie raka nerki (ICD-10 C64) I linia leczenia (zlecenie 172/2019);
- leczenie raka nerki (ICD-10 C64) III i kolejnej linii leczenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (zlecenia: 243/2019, 262/2019, 263/2019, 264/2019).

Za najbardziej zbliżone do obecnego wniosku (leczenie raka nerki – III linia leczenia) uznano opinię i rekomendację dotyczącą zleceń 243, 262, 263, 264/2019, w których wnioskowano o kabozantynib w III lub kolejnych liniach leczenia pacjentów ze stwierdzonym rakiem nerki (ICD-10 C64), u których stwierdzono niepowodzenie leczenia sunitynibem i niwolumabem w ramach procedury RDTL.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 363/2019 364/2019 365/2019 366/2019 (jednobrzmiące) z dnia 12 listopada 2019 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za <u>zasadne</u> finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Cabometyx (kabozantyn b), tabletki [20, 40, 60] mg, we wskazaniu: rak nerki (ICD-10: C64) – III [i kolejna] linia leczenia.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Odnaleziono jedno badanie RCT METEOR odnoszące się do zastosowania kabozantyn bu i ewerolimusu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym jasnokomórkowym rakiem nerki, którzy byli wcześniej leczeni min. 1 terapią systemową anty-VEGF oraz dwie publikacje Procopio 2018 i Bodnar 2019, 2 retrospektywne badania opisujące wyniki uzyskane w praktyce klinicznej w ramach Managed</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	<p>Access Program we Włoszech oraz w Polsce, w których leczono dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki, poddanych wcześniej terapii, co najmniej I linią.</p> <p>Zgodnie z informacją przedstawioną przez European Medicines Agency, w zaawansowanym raku nerki Cabometyx wydłuża czas przeżycia bez progresji u wcześniej leczonych pacjentów. Działania niepożądane stosowania leku Cabometyx są podobne do innych inhibitorów kinaz tyrozynowych i uważa się je za możliwe do opanowania. Europejska Agencja Leków zdecydowała zatem, że korzyści płynące ze stosowania produktu Cabometyx przewyższają ryzyko. Zgodnie z opinią polskich ekspertów, lek zapobiega przedwczesnemu zgonowi.</p> <p>Biorąc pod uwagę wyżej wymienione dowody kliniczne, rekomendacje ekspertów oraz skuteczność kliniczną, Rada pozytywnie opiniuje zasadność finansowania leku Cabometyx (kabozantynib) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 96/2019 97/2019 98/2019 99/2019 (jednobrzmiące) z dnia 14 listopada 2019 r.</p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <u>opiniuje pozytywnie</u> zasadność finansowania ze środków publicznych leku Cabometyx (kabozantyn b), we wskazaniu: rak nerki (ICD-10: C64) – III [i kolejna] linia leczenia, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Cabometyx (kabozantynib), tabletki à [20, 40, 60] mg, we wskazaniu: rak nerki (ICD-10: C64) – III [i kolejna] linia leczenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL).</p> <p>Zgodnie z wytycznymi klinicznymi w III linii terapii raka nerki, po niepowodzeniu leczenia sunitynibem i niwolumabem, należałoby w pierwszej kolejności zastosować kabozantynib, a w dalszej kolejności aksytynib lub ewerolimus. Ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii oparto w głównej mierze na 1 badaniu RCT o akronimie METEOR, w którym porównywano skuteczność kabozantynibu (KAB) i ewerolimusu (EWE) u dorosłych pacjentów z zaawansowanym jasnokomórkowym rakiem nerki, którzy byli wcześniej leczeni co najmniej jednym z inhibitorów receptora kinazy tyrozynowej czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF).</p> <p>W ramach badania wyodrębniono także subpopulację pacjentów leczonych uprzednio przeciwciałami monoklonalnymi anti-PD-1/PDL1.</p> <p>Oceniany wniosek dotyczy populacji pacjentów, u których zastosowano dwie linie leczenia, w I sunitynib (inhibitor receptora kinazy tyrozynowej VEGF), a w II niwolumab (przeciwciało monoklonalne anti-PD-1/PD-L1), co koresponduje z subpopulacjami uwzględnionymi w badaniu METEOR. Jednakże należy podkreślić, że populacja w badaniu METEOR była szersza niż oceniana, a pacjenci w ≥2 linii leczenia stanowili jedynie 29% pacjentów z grupy KAB i 30% z grupy EWE. Nie podano odsetka pacjentów ≥3 linii leczenia. Z kolei pacjenci leczeni 2 przeciwciałami monoklonalnymi anti-PD-1/PD-L1 stanowili 5,4% pacjentów w ramieniu KAB i 4,3% pacjentów w ramieniu EWE. Większość z tych pacjentów (12/14 osób w grupie EWE i 16/18 osób w grupie KAB) otrzymywała anti-PD-1/PD-L1 w drugiej lub kolejnych liniach leczenia.</p> <p>Zgodnie z wynikami badania nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w długości przeżycia całkowitego pacjentów z grupy KAB w porównaniu do grupy EWE w subpopulacji po ≥2 liniach leczenia inhibitorami receptora kinazy tyrozynowej VEGF oraz w subpopulacji lezonej uprzednio przeciwciałami monoklonalnymi anti-PD-1/PD-L1. Natomiast różnicę taką na korzyść KAB vs EWE zaobserwowano dla populacji ogólnej badania. Czas do wystąpienia progresji choroby u pacjentów po ≥2 liniach leczenia, a także w subpopulacji po uprzednim leczeniu anti-PD-1/PD-L1 oraz w populacji ogólnej badania był istotnie statystycznie dłuższy w grupie KAB niż w grupie EWE.</p> <p>Natomiast w badaniu wykazano istotnie statystycznie większe pogorszenie jakości życia mierzonej za pomocą FKSI-19 w grupie KAB w porównaniu z grupą EWE. Natomiast różnice między badanymi grupami mierzone za pomocą kwestionariuszy EQ-5D nie były istotne statystycznie. W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa wykazano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia: anemii, kaszlu, duszności, wysypki i obrzęku obwodowego w grupie KAB w porównaniu do grupy EWE. Jednocześnie w grupie KAB względem grupy EWE wykazano istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia: zmęczenia, zmniejszenia apetytu, nudności, biegunki, zaparć, wymiotów i zmniejszenia masy ciała.</p> <p>Ponadto odnaleziono jednoramienne badania obserwacyjne Procopido 2018 i Bodnar 2019, oceniające skuteczność praktyczną KAB u pacjentów z rakiem nerki, u których stosowano wcześniej co najmniej I linię leczenia. Wyniki badań obserwacyjnych są spójne z wynikami badania METEOR.</p> <p>Biorąc pod uwagę wnioskowaną linię leczenia i jej implikacje, stosunek korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania KAB u pacjentów z ocenianym wskazaniem można ocenić jako pozytywny a finansowanie terapii w trybie RDTL za zasadne.</p> <p>Należy jednak podkreślić, iż ograniczeniem przeprowadzonej analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących kabozantynib z aksytynibem, zalecanym przez wytyczne do zastosowania w ocenianym wskazaniu.</p>

Źródło: Biuletyn Informacji Publicznej AOTMiT: <https://bipold.aotm.gov.pl/>

	<p>[Redacted text]</p>
<p>Kryteria wyłączenia z programu</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>Określenie czasu leczenia w programie</p>	<p>[Redacted text]</p>

<p>Badania przy kwalifikacji do leczenia kabozantynibem</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>Monitorowanie skuteczności leczenia kabozantynibem</p>	<p>[Redacted text]</p>

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Kabozantynib jest wnioskowany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów ze zdiagnozowanym rakiem nerki w ramach programu lekowego B.10 „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” - III linia. [Redacted]

[Redacted]. Treść wskazania jak również zapisy programu lekowego są zgodne z przedłożonymi przez wnioskodawcę analizami.

Agencja nie ma zastrzeżeń co do kategorii refundacyjnej, przynależności do grupy limitowej, poziomu odpłatności oraz [Redacted]. Wnioskowane warunki objęcia refundacją są zgodne z zapisami ustawy o refundacji.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10: C64 – Nowotwór złośliwy nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej

Rak nerki, czyli rak nerkowokomórkowy (RCC, ang. renal cell carcinoma) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się w większości przypadków z nabłonka cewek krętych bliższych, a bardzo rzadko z innych struktur nerki. Dawniej nazywany guzem Grawitza lub nadnerczakiem, jest najczęstszym nowotworem złośliwym nerek, stanowiąc 90% zmian złośliwych dotyczących tego narządu. Histologicznie około 80% guzów to rak jasnokomórkowy.

Źródło: Szczeklik 2018

Klasyfikacja

Tabela 6. Podział i charakterystyka nowotworów nerkowokomórkowych

Typ	Odsetek przypadków w grupie nabłonkowych nowotworów nerki	Typowe mutacje genetyczne	Charakter guza	Obraz histopatologiczny
Rak jasnokomórkowy wywodzący się z komórek cewek bliższych (proksymalnych) CCRCC	65-80	Zmiany segmentów chromosomu 3p występują w 70–90% CCRCC Inaktywacja genu von Hippel-Lindau (VHL) poprzez mutację i hipermetylację promotora Zysk chromosomu 5q Utrata chromosomów 8p, 9p i 14q KDM6A / UTX, SETD2, KDM5C / JARID1C, MLL2	Większość CCRCC występuje jako pojedynczy guz: sporadyczny, jednostronny, ograniczony, bogato unaczyniony Najczęściej dotyka mężczyzn po 60-70 r.ż. 2 - 4% przypadków prezentowanych w ramach dziedzicznego zespołu nowotworowego	Komórki okrągłe z dużą ilością cytoplazmy bogatej w cholesterol, glikogen i lipidy Ogólnie komórki mają wyraźną cytoplazmę, są otoczone odrębną błoną komórkową i zawierają okrągłe i jednolite jądra.
Rak brodawkowaty wywodzący się z komórek cewek dalszych (dystalnych) (chromophilic carcinoma) PRCC	10-15	Dotyczy C-metioniny (podtyp 1) lub hydratazy fumaranu (podtyp2) Trisomia chromosomów 7 i 17 Utrata chromosomu Y u mężczyzn w sporadycznej PRCC Trisomia chromosomu 7 w dziedzicznej PRCC Zysk chromosomów 12, 16 i 20 Rzadkie mutacje Metproto-onkogenu	Obustronny, wielogniskowy Najczęściej dotyka mężczyzn po 60-70 r.ż. Mniej agresywny nowotwór niż CCRCC Większość guzów występuje sporadycznie, ale niektóre mogą rozwinąć się u członków rodzin z dziedziczną PRCC	PRCC typu 1 składa się z brodawek pokrytych pojedynczą lub podwójną warstwą małych prostokątnych komórek o skąpej cytoplazmie, PRCC typu 2 składa się z brodawek pokrytych dużymi komórkami eozynofilowymi ułożonymi w sposób nieregularny lub pseudostratyfikowany Komórki zawierające ziarnistości
Rak chromofobny (chromophobic carcinoma) ChRCC	5	Utrata chromosomów: Y, 1, 2, 6, 10, 13, 17, 21 Zespół Brit-Hogg-Dube	ChRCC pochodzi z korowego przewodu zbiorczego Większość przypadków pojawia się sporadycznie Rak najlepiej rokujący	Komórki z przezroczystą, obfitą cytoplazmą eozynofilową (komórki blade i komórki eozynofilowe z halo okołojądrowym), zawierające struktury siateczkowate, m krocznacza, wykazuje głównie stałą strukturę
Onocytoma	5	Zespół Brit-Hogg-Dube	Rak dobrze rokujący	Komórki kwasochłonne

VHL - von Hippel-Lindau

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

Źródło: raport OT.4331.54.2019

Rozpoznanie

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

Badania wykorzystywane w diagnozie raka nerkowokomórkowego

- badania przedmiotowe – mają ograniczone znaczenie w rozpoznawaniu raka nerki.
- badania laboratoryjne – do najczęściej wykonywanych badań laboratoryjnych należą:
 - stężenie kreatyniny w surowicy;
 - wskaźnik filtracji kłębuszkowej (GFR);
 - stężenie hemoglobiny;
 - odczyn Biernackiego (OB);
 - aktywność fosfatazy zasadowej;
 - aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH);
 - stężenie wapnia w surowicy krwi z uwzględnieniem poziomu albumin;
- badania obrazowe:
 - ultrasonografia (USG) – pozwala ocenić wielkość guza, obecność czopa nowotworowego w obrębie żyły nerkowej bądź żyły głównej, ruchomość guza i nerki w stosunku do struktur sąsiednich, obecność powiększonych węzłów chłonnych;
 - tomografia komputerowa (TK) jamy brzusznej i miednicy z użyciem środka cieniującego – stanowi podstawową metodę oceny stopnia zaawansowania guza nerki; pozwala określić: czynność nerek, wielkość guza, powiększenie węzłów chłonnych, obecność przerzutów do wątroby, jak również obecność nacieku nowotworowego w żyłę główną dolną lub żyłę nerkową;
 - rezonans magnetyczny (MR) w razie przeciwwskazań do podania jodowego środka cieniującego; MR ma szczególne znaczenie przy wykrywaniu przerzutów do nadnercza lub bezpośredniego naciekania nadnercza przez raka;
 - arteriografia nerkowa – dostarcza szczegółowych informacji na temat unaczynienia guza, co jest korzystne w przypadku planowania resekcji dużego guza lub embolizacji tętnicy nerkowej w celu zmniejszenia masy guza;
 - urografia klasyczna – uwidacznia zniekształcenie układu kielichowo-miedniczkowego z guzowatymi cieniami w nerkach.

Źródło: Szczeklik 2018

Epidemiologia

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

Rak nerkowokomórkowy stanowi 2-3% nowotworów złośliwych. Jego największą częstość odnotowuje się w Europie Zachodniej i w Stanach Zjednoczonych. Wśród chorych dominują mężczyźni, a szczyt zachorowań obserwuje się między 60. a 70. rokiem życia.

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

Źródło: raport OT.4331.54.2019, KRN 2020

Rokowanie

Na rokowanie u chorych na RCC wpływają czynniki:

- anatomiczne (uwzględniane w ocenie stopnia zaawansowania wg systemu TNM¹);
- histologiczne (stopień złośliwości wg Fuhrman², podtyp raka, różnicowanie mięsakowate, martwica nowotworu oraz naciekanie układu kanalików zbiorczych);
- kliniczne (stan ogólny chorego, obecność miejscowych objawów klinicznych, wyniszczenie, niedokrwistość i liczba płytek krwi);
- molekularne (m.in. anhydraza węglanowa IX, śródbłonkowo-naczyniowy czynnik wzrostu (VEGF, vascular endothelial growth factor), czynnik aktywowany niedotlenieniem nie mają na razie znaczenia praktycznego).

Stopień ryzyka niepomysłnego rokowania ustala się wg skali MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center). Skala MSKCC uwzględnia 5 czynników złego rokowania:

- 1) ocena w skali Karnofsky'ego³ <80%;
- 2) brak wcześniejszej nefrektomii;
- 3) występowanie niedokrwistości;
- 4) aktywność dehydrogenazy kwasu mlekowego (LDH) w surowicy 1,5 x > górnej granicy normy;
- 5) skorygowane stężenie wapnia w surowicy >10 mg/dl.

W zależności od liczby czynników chorego kwalifikuje się go do jednej z 3 kategorii prognostycznych: korzystnego (0 czynników), pośredniego (1-2 czynniki) i niekorzystnego (≥3 czynników) rokowania.

¹ system klasyfikacji stopnia zaawansowania nowotworów złośliwych,

akronim słów: tumour – guz (pierwotny), node – węzeł (chłonny), metastasis – przerzut (odległy), system określa wielkość guza pierwotnego (usytuowanie, zajęcie okolicznych struktur – naciekanie masy nowotworowej), przerzuty w węzłach chłonnych (odległość zmienionych nowotworowo węzłów chłonnych), obecność zmian wtórnych w narządach innych niż pierwotne – przerzuty

² skala Fuhrmana wykorzystywana jest wyłącznie w klasyfikacji raków jasnokomórkowych nerki i nie znajduje zastosowania w innych typach histologicznych raka nerki.

Stopień 1 w klasyfikacji oznacza jądra komórkowe najbardziej zbliżone do jąder występujących w prawidłowych komórkach i charakteryzuje się najlepszym rokowaniem. Stopień 4 w skali Fuhrmana oznacza jądra o dużej degeneracji i wiąże się ze złym rokowaniem. Stopnie 2-4 są pośrednimi stadiami zmian histopatologicznych.

³ D. A. Karnofsky and J. H. Burchenal, "The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer," In: C. M. MacLeod, Ed., Evaluation of Chemotherapeutic Agents, Columbia University Press, New York, 1949, P. 196.

skala sprawności Karnofsky'ego - skala pozwalająca określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową kwalifikowanego do chemioterapii bądź radioterapii, wartości punktowe od 100 do 0 (zgon).

Stopień sprawności	Opis	Stopień sprawności	Opis
100	Stan prawidłowy, brak dolegliwości i objawów choroby	50	Stan wymagający częstej opieki i częstych interwencji medycznych
90	Stan prawidłowej aktywności, niewielkie dolegliwości i objawy choroby	40	Stan niewydolności i konieczność szczególnej opieki
80	Stan niemal pełnej aktywności (wymaga pewnego wysiłku); niewielkie dolegliwości i objawy choroby	30	Stan poważnej niewydolności, wskazania do hospitalizacji
70	Stan niemożności wykonywania pracy lub prawidłowej aktywności, przy zachowanej zdolności do samoobsługi	20	Stan poważnej choroby, bezwzględna konieczność hospitalizacji i prowadzenia leczenia wspomagającego
60	Stan wymagający okresowej opieki, przy zachowanej zdolności do samodzielnego spełniania większości codziennych potrzeb	10	Stan gwałtownego narastania zagrożenia życia

Tabela 7. Kategorie rokownicze według MSKCC

Kategoria rokownicza	Liczba czynników	Częstość występowania (%)	Mediana czasu do progresji (mies.)	Mediana czasu przeżycia (mies.)
Korzystna	0	18	8	30
Pośrednia	1-2	62	5	14
Niekorzystna	3-5	20	2,5	5

Źródło: PTOK 2013, Szczeklik 2018

Skala IMDC⁴ (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium) jest modyfikacją skali MSKCC, została zwalidowana w następujących warunkach: pacjenci z jasnokomórkowym i niejasnokomórkowym przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym, pacjenci poddawani terapii celowanej i immunoterapii inhibitorami punktu kontrolnego (checkpoint inhibitors), w różnych warunkach: pacjenci biorący udział w badaniach klinicznych, pacjenci otrzymujący standardowe leczenie zarówno w ośrodkach środowiskowych, jak i akademickich, w wielu krajach.

Skala obejmuje ocenę 6 parametrów:

- 1) stan sprawności ogólnej w skali Karnofsky'ego,
 - punkt za każdy wynik poniżej 80% - odczuwalne dolegliwości i objawy choroby zasadniczej
- 2) stężenie hemoglobiny,
 - punkt za każdy wynik poniżej dolnej granicy normy (za normę przyjęto w oryginalnym modelu wartość około 120 g/L lub 12 g/dl)
- 3) czas od rozpoznania do wystąpienia przerzutów,
 - punkt za czas rozpoznania poniżej jednego roku
- 4) skorygowane stężenia wapnia,
 - punkt za każdą wartość powyżej górnej granicy normy (za normę przyjęto w oryginalnym modelu wartość około 10,2 mg/dL)
- 5) liczbę płytek krwi oraz
 - punkt za każdą wartość powyżej górnej granicy normy (za normę przyjęto w oryginalnym modelu wartość około 400 000 komórek/ μ L)
- 6) liczbę neutrofilii we krwi obwodowej.
 - punkt za każdą wartość powyżej górnej granicy normy (za normę przyjęto w oryginalnym modelu wartość około $7,0 \times 10^9/L$)

W zależności od uzyskanego wyniku pacjenci są klasyfikowani do jednej spośród 3 grup rokowniczych: korzystnego, pośredniego oraz niekorzystnego rokowania.

- 0 pkt – korzystne rokowanie z medianą przeżycia 43,2 miesiąca
- 1-2 pkt – pośrednia kategoria rokownicza z medianą przeżycia 22,5 miesiąca
- 3-6 pkt – niekorzystna kategoria rokownicza z medianą przeżycia 7,8 miesiąca

Źródło: ESMO 2019, Heng 2009

⁴ Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. J Clin Oncol. 2009 Dec 1;27(34):5794-9. doi: 10.1200/JCO.2008.21.4809. Epub 2009 Oct 13. PMID: 19826129.

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 8. Liczba pacjentów leczonych niwolumabem w ramach programu lekowego B.10 w latach 2018-2019 za <https://www.statystyki.nfz.gov.pl>

Rok realizacji	Liczba pacjentów
2018	113
2019	335

Zgodnie z treścią proponowanego programu lekowego, kabozantynib wnioskowany jest po niepowodzeniu leczenia niwolumabem w II linii. Niwolumab jest obecnie refundowany wyłącznie w II linii leczenia RCC. Należy zauważyć, że jedynie część pacjentów po niepowodzeniu niwolumabu będzie się kwalifikować do leczenia w ramach III linii z wykorzystaniem kabozantynibu.

Tabela 9. Zestawienie opinii ekspertów dotyczących danych epidemiologicznych dla RCC

RCC	prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	dr Wiesław Bał Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	dr Michał Wiśniewski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	dr Emilia Filipczyk-Ciszarz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	prof. dr hab. Elżbieta Starosławska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
Obecna liczba chorych w Polsce	Leczenie II linii: 1500 Leczenie III linii: 300	200 (RDTL)	Nie posiadam takich danych. Jest to liczba nie większa niż liczba chorych, którzy doznają niepowodzenia leczenia drugiej linii w programie lekowym.	Ok. 6 000 chorych w Polsce	-
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Rocznie rozpoznanie raka nerkowokomórkowego jest ustalane u około 5 000 osób. Pierwotne uogólnienie dotyczy około 25% (1 200) chorych	1 600	Nie posiadam takich danych. Jest to liczba nie większa niż liczba chorych, którzy kończą leczenie 2 linii w programie lekowym z powodu progresji choroby	ok. 1 875	Ponad 3 tysiące
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Leczenie II linii: 50% Leczenie III linii: 50%	200 rocznie	Leczenie trzeciej linii zaawansowanego raka nerki otrzymuje ok. 16-21% chorych rozpoczynających terapię pierwszej linii. Dotyczy to pacjentów ze wszystkich grup rokowniczych wg IMDC (pacjenci z rokowanie korzystnym to około 20% chorych leczonych w trzeciej linii).	Ok. 30%	-
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	Oszacowanie własne	Szacunki własne	Szacunki własne oraz doniesienia literaturowe	Krajowy Rejestr Nowotworów Onkologia Kliniczna pod redakcją M. Krzakowskiego Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych pod red. PTOK, PUO	Baza Analiz Systemowych i Wdrożeniowych Mapy potrzeb zdrowotnych

3.4. Rekomendowane/stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

Strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie:

- National Institute for Health and Care Excellence, (<https://www.nice.org.uk/guidance>);
- National Guideline Clearinghouse, Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (www.guideline.gov);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk>);
- Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>);
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK (www.ptok.pl)
- National Comprehensive Cancer Network, NCCN (www.nccn.org)
- European Society for Medical Oncology, ESMO (www.esmo.org)
- European Association of Urology, EAU (www.uroweb.org)
- Alberta Health Services, AHS (www.albertahealthservices.ca)
- Spanish Society of Medical Oncology, SEOM (<https://seom.org/>)
- Kidney Cancer Canada, KCC (<https://www.kidneycancercanada.ca/>)

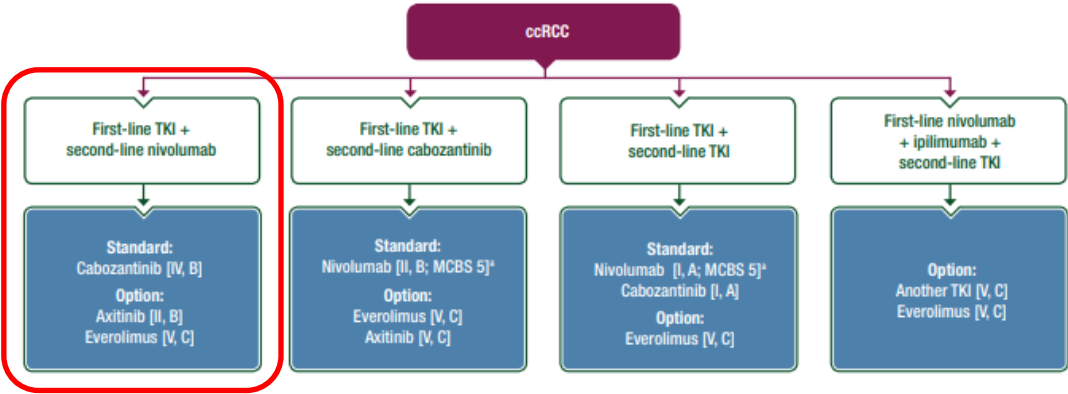
Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 8-11 stycznia 2021 r. W wyniku przeszukiwania ww. medycznych baz danych i stron internetowych dotyczących aktualnych wytycznych praktyki klinicznej odnaleziono łącznie 7 dokumentów stanowiących rekomendacje krajowe, międzynarodowych i zagranicznych towarzystw naukowych. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej. Wykorzystano słowa kluczowe: cabometyx, cabozantinib, renal cell carcinoma, guidelines, consensus.

Wyszukiwanie przeprowadzono również przy użyciu uproszczonej strategii wyszukiwania, z wykorzystaniem operatorów logicznych typowych dla wyszukiwarki PubMed jako dostępu do bazy informacji medycznej Medline.

Tabela 10. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
ESMO 2019	<p>Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [Rak nerkowokomórkowy: Wytyczne ESMO dotyczące praktyki klinicznej dotyczące diagnostyki, leczenia i obserwacji]</p> <p>Zalecenia dotyczące III linii leczenia raka jasnokomórkowego nerki, ccRCC</p> <p>Po niepowodzeniu II linii leczenia, tam gdzie jest to możliwe rekomendowane jest uczestnictwo pacjenta w badaniu klinicznym.</p> <p>Bazując na wynkach ostatnich badań, można wskazać następujące zalecenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów leczonych dotychczas dwoma inhibitorami kinazy tyrozynowej, rekomendowane jest zastosowanie niwolumabu lub kabozantynibu (poziom dowodów: I; stopień rekomendacji: A). Jeśli żadna z powyższych opcji nie jest dostępna, akceptowalną opcją jest podanie ewerolimusu (poziom dowodów: V; stopień rekomendacji: C) • u pacjentów leczonych uprzednio jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej oraz niwolumabem, rekomendowane jest zastosowanie kabozantynibu, jeśli jest on dostępny (poziom dowodów: IV; stopień rekomendacji: B). W przypadku braku kabozantynibu można zastosować aksytynib (poziom dowodów: II; stopień rekomendacji: B) lub ewerolimus (poziom dowodów: V; stopień rekomendacji: C) • u pacjentów leczonych uprzednio jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej oraz kabozantynibem, rekomendowane jest zastosowanie niwolumabu (poziom dowodów: II; stopień rekomendacji: B).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Również w tym przypadku akceptowalne jest rozpoczęcie terapii ewerolimusem lub aksytynibem (poziom dowodów: V; stopień rekomendacji: C)</p> <ul style="list-style-type: none"> • sorafen b wykazał aktywność w przypadku pacjentów leczonych uprzednio lekiem wpływającym na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego oraz selektywnym inhibitorem kinazy mTOR. Dodatkowo w takiej sytuacji klinicznej możliwe jest zastosowanie niwolumabu lub kabozantynibu. Ostatecznie można zastanowić się nad podaniem innego inhibitora kinazy tyrozynowej lub próbą ponownego leczenia inhibitorem kinazy tyrozynowej, który był już wcześniej zastosowany u danego pacjenta (poziom dowodów: V; stopień rekomendacji: C). <p>Algorytm postępowania w przypadku raka jasnomórkowego nerki został przedstawiony na poniższym schemacie. Kolorem czerwonym wyróżniono linię odpowiadającą wnioskowanemu wskazaniu – III linia leczenia po uprzednim wykorzystaniu inhibitora kinaz tyrozynowych (TKI, do których należą inhibitory VEGF) oraz niwolumabu w drugiej linii leczenia.</p>  <p>Poziom dowodów:</p> <ol style="list-style-type: none"> dowody pochodzą z co najmniej jednego dużego, randomizowanego badania kontrolowanego, o dobrej jakości metodologicznej lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań klinicznych bez heterogeniczności, małe randomizowane badania lub większe badania randomizowane z podejrzeniem lub metaanaliza takich badań lub metaanaliza badań o dużej heterogeniczności, prospektywne badania kohortowe, retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne, badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów. <p>Stopień rekomendacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> silne dowody świadczące o skuteczności i bezpieczeństwie ocenianego postępowania wraz ze znacznymi korzyściami klinicznymi – postępowanie silnie rekomendowane, silne lub umiarkowane dowody świadczące o skuteczności i bezpieczeństwie ocenianego postępowania, nie mniej jednak, z ograniczoną korzyścią kliniczną – postępowanie generalnie rekomendowane, 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, umiarkowane dowody zaprzeczające skuteczności i bezpieczeństwu ocenianego postępowania lub umiarkowane dowody świadczące o efektach odwrotnych do oczekiwanych – generalnie postępowanie takie nie jest rekomendowane, silne dowody zaprzeczające skuteczności i bezpieczeństwu ocenianego postępowania lub silne dowody świadczące o efektach zdrowotnych odwrotnych do oczekiwanych – postępowanie takie nigdy nie będzie rekomendowane.
<p>NCCN 2020</p>	<p>NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Kidney Cancer Version 1.2021 – July 15, 2020 [Wytyczne NCCN dotyczące praktyki klinicznej w onkologii: Rak nerki Wersja 1.2021 - 15 lipca 2020 r.]</p> <p>U pacjentów z dominującą odmianą jasnomórkowego raka nerki w IV stadium zaawansowania w przypadku progresji choroby <u>po I linii leczenia</u> lub u pacjentów po nawrocie choroby: terapia preferowana:</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • kabozantynib (kategoria 1, preferowany); niwolumab (kategoria 1, preferowany); ipilimumab + niwolumab (kategoria 2A), <p>inne technologie rekomendowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • aksytynib (kategoria 1); lenwatynib + ewerolimus (kategoria 1); aksytynib + pembrolizumab (kategoria 2A); ewerolimus (kategoria 2A); pazopan b (kategoria 2A); sunitynib (kategoria 2A); aksytynib + awelumab (kategoria 3), <p>użyteczne w szczególnych sytuacjach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bewacyzumab lub leki biopodobne (kategoria 2B); sorafenib (kategoria 2B); wysokie dawki interleukiny-2 dla wybranych pacjentów (kategoria 2B); temsirolimus (kategoria 2B). <p>Siła dowodów:</p> <p><i>Kategoria 1 – rekomendacja opiera się na dowodach wysokiej jakości (jednolity konsensus NCCN co do tego, że stosowanie danej interwencji jest właściwe);</i></p> <p><i>Kategoria 2A – rekomendacja opiera się na dowodach niższej jakości (jednolity konsensus NCCN co do tego, że stosowanie danej interwencji jest właściwe);</i></p> <p><i>Kategoria 2B – rekomendacja opiera się na dowodach niższej jakości (konsensus NCCN co do tego, że stosowanie danej interwencji jest właściwe);</i></p> <p><i>Kategoria 3 – rekomendacja opiera się na dowodach jakiegokolwiek jakości (duży spór NCCN o to, czy zastosowanie danej interwencji jest właściwe).</i></p>
PTU 2019	<p>Zalecenia Polskiego Towarzystwa Urologicznego dotyczące leczenia raka nerki na podstawie wytycznych EAU 2018</p> <p>Pacjenci z zaawansowanym/przerzutowym rakiem nerki</p> <p>Leczenie tych chorych ma charakter multidyscyplinarny i wielokierunkowy.</p> <p>Jednym z elementów postępowania terapeutycznego u chorych na zaawansowanego raka nerki może być cytoredukcyjna nefrektomia, którą można rozważyć u pacjentów w dobrym stanie ogólnym, kwalifikujących się do zabiegu operacyjnego.</p> <p>Istotnym elementem leczenia tych chorych jest immunoterapia wykorzystująca między innymi ipilimumab, niwolumab, interferon alfa, bewacyzumab oraz interleukinę 2. Ważną rolę odgrywają również terapie celowane z inhibitorami kinazy tyrozynowej (sorafen b, sunitynib, pazopanib, aksytynib, kabozantynib, lenwatynib, tiwozanib) oraz inhibitory mTOR (temsirolimus, ewerolimus).</p> <p>Stosowane terapie systemowe mogą być ze sobą łączone, a odpowiednie leczenie dobiera się dzięki modelowi The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC).</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</i></p>
PTOK 2013	<p>Wytyczne dotyczące terapii systemowej raka nerkowokomórkowego (RNK)</p> <p>II lub III linia leczenia raka jasnokomórkowego po niepowodzeniu immunoterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Po niepowodzeniu immunoterapii cytokinami obecnie w leczeniu chorych na zaawansowanego RCC, wykorzystuje się sorafenib, pazopanib oraz aksytyn b. • Po niepowodzeniu terapii inhibitorami kinaz tyrozynowych: <ul style="list-style-type: none"> ○ ewerolimus – po niepowodzeniu leczenia sunityn b em i/lub sorafenibem, ewerolimus znacząco wydłużył czas przeżycia wolnego od progresji w porównaniu z placebo, jednak nie odnotowano istotnego wpływu na czas przeżycia całkowitego; ○ aksytynib. <p>Sekwencyjne stosowanie inhibitorów kinaz tyrozynowych innych niż aksytynib (np. sorafenib po wcześniejszym leczeniu sunitynibem) nie jest elementem standardowej praktyki klinicznej.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</i></p>
SEOM 2017	<p>Wytyczne odnoszą się m.in. do leczenia pacjentów z rakiem nerki w II oraz kolejnych liniach leczenia.</p> <p>Postępowanie w przypadku nawrotów</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>U chorych z nawrotem miejscowym, który występuje rzadko (ok. 3%), najefektywniejszą metodą leczenia jest zabieg operacyjny.</p> <p>U chorych, których nie można poddać operacji, podejmuje się próbę zastosowania paliatywnego leczenia systemowego.</p> <ul style="list-style-type: none"> • niwolumab oraz kabozantynib są rekomendowane do leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki, wcześniej leczonych lekami wpływającymi na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (poziom dowodów: I; stopień rekomendacji: A). Decyzja na temat tego, który z tych leków powinien być zastosowany, powinna być podjęta w oparciu o oczekiwaną toksyczność oraz istniejące przeciwwskazania do stosowania każdego z nich, ze względu na brak danych z randomizowanych badań klinicznych (poziom dowodów: IV; stopień rekomendacji: D); • terapia skojarzona lenwatinib + ewerolimus jest kolejną ważną alternatywą dla pacjentów z zaawansowanym jasnokomórkowym rakiem nerki (poziom dowodów: II; stopień rekomendacji: B); • aksytynib i ewerolimus nie wykazały wydłużenia OS u pacjentów po terapii lekami antyangiogennymi nie powinny być stosowane przed wdrożeniem takiego leczenia. Niemniej mogą one stanowić akceptowalne opcje leczenia po zastosowaniu leków antyangiogennych, pomimo iż nie zostały przebadane w tym zakresie w randomizowanych badaniach klinicznych (poziom dowodów: II; stopień rekomendacji: B). <p>Poziom dowodów</p> <ol style="list-style-type: none"> I. dowody pochodzą z co najmniej jednego dużego, randomizowanego badania kontrolowanego, o dobrej jakości metodologicznej lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań klinicznych bez heterogeniczności II. małe randomizowane badania lub większe badania randomizowane z podejrzeniem błędu systematycznego (badanie o niższej jakości metodologicznej) lub metaanaliza takich badań lub metaanaliza badań o dużej heterogeniczności III. prospektywne badania kohortowe IV. retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne V. badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów <p>Stopień rekomendacji</p> <ol style="list-style-type: none"> A. silne dowody świadczące o skuteczności i bezpieczeństwie ocenianego postępowania wraz ze znacznymi korzyściami klinicznymi – postępowanie silnie rekomendowane; B. silne lub umiarkowane dowody świadczące o skuteczności i bezpieczeństwie ocenianego postępowania, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną – postępowanie generalnie rekomendowane; C. niewystarczające dowody do określenia skuteczności i bezpieczeństwa ocenianego postępowania lub też dowody wskazujące na korzyści nieprzewyższające ryzyka lub negatywnych skutków stosowania ocenianego postępowania – postępowanie opcjonalne; D. umiarkowane dowody zaprzeczające skuteczności i bezpieczeństwu ocenianego postępowania lub umiarkowane dowody świadczące o efektach odwrotnych do oczekiwanych – generalnie postępowanie takie nie jest rekomendowane; E. silne dowody zaprzeczające skuteczności i bezpieczeństwu ocenianego postępowania lub silne dowody świadczące o efektach zdrowotnych odwrotnych do oczekiwanych – postępowanie takie nigdy nie będzie rekomendowane.
AHS 2020	<p>Renal Cell Carcinoma – Clinical Practice Guideline GU-003 – Version 8 [Rak nerkowokomórkowy – Wytyczne dotyczące praktyki klinicznej GU-003 - wersja 8]</p> <p>Zaleca się różne metody leczenia w zależności od stopnia ryzyka stwierdzonego u pacjenta. Czynniki ryzyka International mRCC Database Consortium (IMDC) (hiperkalcemia, neutrofilia, trombocytoza, niedokrwistość, stan sprawności Karnofsky'ego <80% i czas od momentu diagnozy do rozpoczęcia leczenia <1 rok) są wykorzystywane do podziału pacjentów na 3 grupy ryzyka.</p> <p>Pacjenci bez czynników, w porównaniu z 1-2 czynnikami, w porównaniu z 3 lub więcej czynnikami są uznawani odpowiednio za korzystnego, pośredniego i niekorzystnego ryzyka.</p> <p>Zalecane sekwencje leczenia dla mRCC w III linii:</p> <p><u>dla korzystnego ryzyka:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • po terapii aksytynibem lub kabozantynibem zaleca się leczenie niwolumabem, • <u>po terapii niwolumabem</u> zaleca się leczenie kabozantynibem, <p><u>dla pośredniego lub niekorzystnego ryzyka:</u></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> po terapii sunitynibem lub pazopanibem zaleca się leczenie aksytynibem lub kabozantynibem. <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</i></p>
<p>KCC 2019</p>	<p>Management of Advanced Kidney Cancer: Kidney Cancer Research Network of Canada (KCRNC) consensus update 2019 [Postępowanie w zaawansowanym raku nerki: Aktualizacja konsensusu KCRNC 2019]</p> <p>W III. linii leczenia:</p> <p>w przypadku pacjentów, u których nastąpiła progresja lub którzy nie tolerują zarówno wcześniejszego inhibitora VEGF, jak i wcześniejszego inhibitora immunologicznego punktu kontrolnego, nie ma dostępnych dowodów pozwalających wybrać preferowaną opcję leczenia; opcje dla pacjentów w tej sytuacji obejmują wszystkie opcje leczenia, których wcześniej nie próbowano, wśród nich: sunitynib, pazopanib, aksytynib, kabozantynib lub lenwatynib + ewerolimus.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</i></p>

NICE - The National Institute for Health and Care Excellence, IMDC – The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium, EAU – European Association of Urology, mTOR – ssaczy cel rapamycyny (ang. mammalian target of rapamycin), RCC – rak nerkowokomórkowy (ang. renal cell carcinoma), ESMO – European Society of Medical Oncology, NCCN – National Comprehensive Cancer Network, VEGF – czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. vascular endothelial growth factor), PTU – Polskie Towarzystwo Urologiczne, PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, SEOM - Spanish Society of Medical Oncology, AHS – Alberta Health Service, KCC – Kidney Cancer Canada.

Odnalezione wytyczne kliniczne zalecają wykorzystanie kabozantynibu w III lub II linii leczenia w zależności od terapii stosowanych wcześniej. W dokumencie europejskiego towarzystwa ESMO przedstawiono 4 warianty terapii stosowanej w III linii leczenia. U pacjentów leczonych uprzednio jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej oraz niwolumabem, rekomendowane jest zastosowanie kabozantynibu, jeśli jest on dostępny, jako terapia standardowa. Wśród opcjonalnych technologii możliwych do zastosowania w tej ścieżce terapeutycznej znalazł się aksytynib i ewerolimus.

Zgodnie z wytycznymi AHS, dla korzystnego ryzyka według IMDC, zaleca stosowanie kabozantynibu w ramach III linii leczenia, po ówczesnym stosowaniu inhibitorów kinazy tyrozynowej oraz niwolumabu. W przypadku pośredniego lub niekorzystnego ryzyka rekomenduje się zastosowanie kabozantynibu lub aksytynibu po zastosowaniu innych inhibitorów kinaz tyrozynowych.

Towarzystwo Kidney Cancer Canada przedstawia możliwość wykorzystania inhibitorów kinazy tyrozynowej, w tym kabozantynibu w III linii leczenia w przypadku pacjentów, u których terapia inhibitorami VEGF i inhibitorami immunologicznymi punktu kontrolnego nie powiodła się (nastąpiła progresja lub brak tolerancji pacjenta na terapię), lecz podkreśla fakt braku dostępu do dowodów pozwalających wybrać preferowaną opcję leczenia.

Polskie wytyczne PTU wskazują na możliwość zastosowania kabozantynibu w leczeniu pacjentów z rakiem nerki, z kolei w wytycznych PTOK, ze względu na datę publikacji nie odniesiono się do możliwości wykorzystania wnioskowanej technologii.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Otrzymano 3 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

	prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	dr Wiesław Bal Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	dr Michał Wiśniewski Konsultant wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	dr Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
leki możliwe do zastosowania	aksyty nib niwolumab kabozantynib najlepsza opieka objawowa	leczenie objawowe radioterapia kabozantynib w ramach RDTL	Kabozantynib (dla pacjentów, którzy we wcześniejszych liniach nie otrzymywali tego leku) Niwolumab (dla chorych, którzy we wcześniejszych liniach leczenia nie otrzymywali tego leku) Ewerolimus, aksyty nib	Obecnie brak możliwości w leczeniu sekwencyjnym w zaawansowanym raku nerki w 3-ciej linii
leki rekomendowane przez wytyczne kliniczne	niwolumab kabozantynib	Aksyty n b Ewerolimus kabozantynib	Kabozantynib (dla pacjentów, którzy we wcześniejszych liniach nie otrzymywali tego leku) Niwolumab (dla chorych, którzy we wcześniejszych liniach leczenia nie otrzymywali tego leku) Ewerolimus Aksyty n b	Rekomendacje ESMO trzecia linia leczenia: po TKI/Kabozantyn b, Niwolumab po TKI/niwolumab: Kabozantynib po TKI i mTOR sorafenib, niwolumab, kabozantynib Rekomendacje EAU trzecia linia leczenia: kabozantynib, ewerolimus, niwolumab, sorafenib
stosowane aktualnie w Polsce	najlepsza opieka objawowa aksyty nib kabozantynib niwolumab	Kabozantyn b w ramach RDTL Leczenie objawowe	Obecnie w trzeciej linii żadna terapia nie jest refundowana w programie lekowym, część pacjentów otrzymuje leczenie w ramach ratunkowego dostępu do technologii leczniczej (RTL), najczęściej jest to kabozantynib (jeżeli w 2 linii stosowano niwolumab lub niwolumab (jeżeli w 2 linii stosowano kabozantynib). Niewielka liczba chorych może otrzymywać w trzeciej linii inny lek np. ewerolimus, jeżeli we wcześniejszych liniach otrzymywała zarówno kabozantynib jak i niwolumab (np. chorzy leczeni w ramach badań klinicznych lub środków własnych). Częstość stosowania innych leków jest znikoma.	Brak leków w 3-ciej linii leczenia

	prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	dr Wiesław Bał Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	dr Michał Wiśniewski Konsultant wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	dr Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
odsetek pacjentów stosujących aktualnie stosowane technologie medyczne	aksytynib 5% kabozantynib 10% niwolumab 10%	Leczenie objawowe 90% Kabozantyn b 10%	<p>Ewerolimus – z doniesień literaturowych wynika, że w trzeciej linii jest leczony ok. <20% pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki. Nie dysponuję danymi na temat, jaki odsetek tej liczny jest leczony ewerolimusem, ale szacuję, że jest on niewielki</p> <p>Aksytynib – z doniesień literaturowych wynika, że w trzeciej linii jest leczony ok. <20% pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki. Nie dysponuję danymi na temat, jaki odsetek tej liczny jest leczony aksytynibem, ale szacuję, że jest on znikomy</p> <p>Brak leczenia – z doniesień literaturowych wynika, że w trzeciej linii jest leczony ok. <20 % pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki. Najprawdopodobniej większość z nich nie otrzymuje leczenia w trzeciej linii ze względu na brak możliwości takiego leczenia w ramach programu lekowego.</p> <p>Kabozantynib – z doniesień literaturowych wynika, że w trzeciej linii jest leczony ok. <20 % pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki. Szacuję, że ok 50-70% chorych leczonych w 3 linii może otrzymywać kabozantynib (brak danych). Dotyczy to chorych z korzystnym i pośrednim rokowaniem wg MSKCC.</p> <p>Niwolumab – Z doniesień literaturowych wynika, że w trzeciej linii jest leczony ok. <20 % pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki. Szacuję, że ok 25-50% chorych leczonych w 3 linii może otrzymywać niwolumab (brak danych). Dotyczy to chorych z korzystnym i pośrednim rokowaniem wg MSKCC.</p>	<p>I linia, pośrednie i dobre rokowanie: interferon alfa (3%), sunitynib (47%), pazopanib (50%)</p> <p>I linia niekorzystne rokowanie: temsyrolimus (80%)</p> <p>II linia pośrednie i dobre rokowanie: aksytynib (20%), sorafenib (3%), ewerolimus (20%), kabozantynib (20%), niwolumab (35%), pazopanib (2%)</p> <p>II linia leczenia niekorzystne rokowanie: 0%</p> <p>III linia brak kabozantyn b (0%)</p>
technologia najtańsza	Najlepsza opieka objawowa	Leczenie objawowe	Brak leczenia	<p>I linia: interferon</p> <p>II linia: porównywalne cenowo</p>
technologia najskuteczniejsza	Kabozantynib / niwolumab	Kabozantyn b	Kabozantynib i niwolumab	I linia: porównywalna skuteczność

	prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	dr Wiesław Bał Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	dr Michał Wiśniewski Konsultant wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	dr Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
uzasadnienie	Choueiri i wsp. Lancet Oncol 2016; 17:917-927 Procopio i wsp. Clin Genitour Cancer 2018; 16: 945-951 Wells i wsp. Eur Urol 2017; 71:2014-209	Leczenie objawowe – dotychczas w Polsce nie było refundowanej 3 linii leczenia Kabozantynib – Tylko w ramach RDTL	Obecnie preferowanymi lekami stosowanymi w trzeciej linii są kabozantynib lub niwolumab, w zależności od tego, którego z tych leków pacjent nie otrzymywał wcześniej. Wynika to z zaleceń towarzystw naukowych, np. ESMO, oba leki w leczeniu drugiej linii okazały się skuteczniejsze od ewerolimusu Część chorych nie jest leczona z powodu braku możliwości leczenia trzecią linią w programie lekowym, jeżeli taka opcja będzie dostępna, to z niej skorzystają	-

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrów. poz. 60), obecnie ze środków publicznych, w ramach wnioskowanego wskazania, tj. III linii leczenia RCC po niepowodzeniu niwolumabu, nie są finansowane żadne technologie lekowe.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Najlepsze leczenie wspomagające (BSC)	jedyne dostępne leczenie dla pacjentów, którzy w ramach drugiej linii otrzymali już niwolumab lub u których ścieżka wcześniejszego leczenia nie zezwala na zastosowanie niwolumabu	Wybór zasadny

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne wersją elektroniczną analizy klinicznej wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych, wtórnych, efektywności praktycznej do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, po niepowodzeniu uprzednio zastosowanych 2 terapii celowanych (3. linia leczenia) na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF).	Pacjenci, u których nie stosowano wcześniej co najmniej 2 terapii systemowych dotyczących leczenia raka nerkowokomórkowego. Pacjenci, u których ścieżka leczenia przed zastosowaniem kabozantynibu była niewłaściwa, tj. niezgodna z wytycznymi klinicznymi lub zapisami programu lekowego.	populacja niezgodna z wnioskiem refundacyjnym
Interwencja	Kabozantynib stosowany w dawce 60 mg raz na dobę. W przypadku wystąpienia poważnych i (lub) niemożliwych do zaakceptowania działań niepożądanych, możliwość zmniejszenia dawkowania (zgodnie z informacjami przedstawionymi we wnioskowanym programie lekowym [B.10. program lekowy]) i (lub) tymczasowe przerwanie leczenia produktem leczniczym	Kabozantynib stosowany w innej dawce niż dopuszczona w ramach wnioskowanego programu lekowego	interwencja zgodna z wnioskiem refundacyjnym
Komparatory	Najlepsze leczenie wspomagające (placebo)	Komparator inny niż najlepsze leczenie wspomagające (placebo)	komparatory zdefiniowane prawidłowo
Punkty końcowe	Skuteczność leczenia: <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite; • przeżycie bez progresji choroby; • odpowiedź na leczenie; • jakość życia. Bezpieczeństwo leczenia: <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane 	Publikacje, w których nie analizowano żadnego z wymienionych punktów końcowych (PFS, OS, odpowiedź na leczenie), bądź raportowano je w sposób niemożliwy do wykorzystania w ramach niniejszej analizy	wybrane punkty końcowe odpowiadają celom terapii w rozpatrywanej populacji pacjentów
Typ badań	Badania randomizowane, z grupą kontrolną Analizy przeprowadzone w wybranych podgrupach pacjentów bądź analizy post hoc badań spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu w których oprócz wyników przedstawionych dla analizowanych subpopulacji, zawarto również wyniki (nieraportowane w głównych publikacjach) dla całkowitej populacji biorącej udział w badaniu, bądź dla subpopulacji pacjentów wyszczególnionej również w ramach niniejszej analizy	Badanie nierandomizowane, bez grupy kontrolnej (wyjątek stanowią badania dla ocenianej interwencji – kabozantynibu. W przypadku kabozantynibu w ramach niniejszej analizy uwzględniano również badania jednoramienne w celu przeprowadzenia poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa) Badania retrospektywne, analizy post hoc badań spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu, w których przedstawiono jedynie wyniki dla wybranych subpopulacji pacjentów, które nie zostały	metodologiczne kryteria selekcji zdefiniowane prawidłowo

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<p>Opracowania, w których przeszukano co najmniej 2 bazy danych spośród następujących: Medline/PubMed, Cochrane, Embase.</p> <p>Opracowania, w których przegląd prac przeprowadzony został przez co najmniej 2 badaczy.</p> <p>Badania rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. real world data, real world evidence):</p> <ul style="list-style-type: none"> • prospektywne; • retrospektywne; • obserwacyjne; • bazy danych (w tym rejestry, bazy danych płatnika lub innych podmiotów). 	<p>wyszczególnione w ramach niniejszej analizy, bądź przedstawiono wyniki stratyfikowane w zależności od określonego czynnika (np. wiek pacjentów)</p> <p>Opisy przypadków, listy do redakcji, odpowiedzi na inne badania;</p> <p>Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji</p> <p>Opracowania niemające cech przeglądu wtórnego (tj. wszelkie badania pierwotne).</p> <p>Opracowania o niejasnej lub nieopisanej metodzie (brak informacji o przeszukiwanych bazach, metodach badania, strategii).</p> <p>Opracowania, w których wykonano przegląd mniej niż 2 baz danych spośród: Medline/PubMed, Cochrane, Embase.</p> <p>Opracowania, w których przegląd wykonało mniej niż 2 badaczy.</p> <p>Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.</p> <p>Badania mające cechy badań klinicznych (np. wyznaczenie wielkości próby, kryteria włączenia i wykluczenia do badania obejmujące cechy inne niż związane bezpośrednio z badaną chorobą, randomizowane badania kontrolowane placebo).</p> <p>Opisy przypadków.</p> <p>Prace pogładowe.</p> <p>Odpowiedzi na badania</p>	
Inne kryteria	-	-	-

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w:

- Medline (PubMed),
- EMBASE (Ovid),
- The Cochrane Library CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials).

Przeszukano następujące systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- Center for Reviews and Dissemination;
- strony internetowe agencji zrzeszonych w INAHTA (The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health).

W procesie wyszukiwania wykorzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych;
- wyszukiwarek internetowych;
- rejestrów badań klinicznych w systemach baz danych <http://www.clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>.

Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 23 stycznia 2020 roku.

Wnioskodawca zamieścił również informację, że przeszukiwanie baz Medline (Pubmed) i EMBASE prowadzono z wykorzystaniem różnych filtrów w poszczególnych bazach (w przypadku Cochrane Library nie ma potrzeby stosowania filtrów ze względu na wbudowany w tę bazę sposób prezentacji wyników wyszukiwania). W przypadku wyszukiwania opracowań pierwotnych w bazie Medline (Pubmed) zastosowano filtr Cochrane pozwalający na zawężenie wyników do badań RCT. Cochrane nie zdefiniował takiego filtru dla bazy EMBASE, w związku z czym posłużono się filtrami wbudowanymi w bazę.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie, do którego odnosi się ocena (wykorzystane hasła, sposób ich łączenia), aczkolwiek uwagę zwraca fakt popełnienia błędu w tabeli z opisem definicji populacji, zgodnie z którym badania powinny oceniać pacjentów poddanych dwiema liniami leczenia celowanego na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego, wnioskowana populacja stanowi pacjentów poddanych w pierwszej linii leczenia inhibitorem kinazy tyrozynowej czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego oraz w drugiej linii leczenia inhibitorem receptora programowanej śmierci PD-1, czyli niwolumabem. Zasadnym byłoby prowadzenie przeglądu systematycznego bez wykorzystania filtrów, których funkcjonowanie zależne jest od indeksowania publikacji, w rezultacie może prowadzić do pominięcia publikacji mogących stanowić źródło dodatkowych informacji.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone 7 grudnia 2020 r., aktualizację przeprowadzono 11 stycznia 2021 r.

W wyniku wyszukiwania własnego analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych prac, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Nie odnaleziono badań RCT mających na celu wykazanie skuteczności ocenianej technologii w porównaniu z placebo lub leczeniem wspomagającym nie będącym aktywnym leczeniem, w związku z czym przystąpiono do porównania pośredniego danych z dwóch badań przez wspólny komparator – ewerolimus.

Do analizy wnioskodawcy zostało włączonych 13 opracowań pierwotnych, które dotyczyły 2 badań klinicznych.

Badanie METEOR (kabozantynib vs ewerolimus), do którego zidentyfikowano 7 publikacji: Choueiri 2015 – wyniki pierwszej zaplanowanej analizy; Choueiri 2016 – ostateczne wyniki w zakresie OS uzyskane z drugiej, niezaplanowanej analizy, zaktualizowane wyniki dotyczące pozostałych punktów końcowych; Osanto 2018; Motzer 2018 – wyniki długoterminowej obserwacji pod względem OS; Cella 2018 – ocena jakości życia pacjentów; Mainwaring 2017 oraz Williams 2017.

Badanie RECORD-1 (ewerolimus vs placebo), do którego zidentyfikowano 5 publikacji: Motzer 2008 – pierwsza publikacja, wyniki w zakresie PFS, ORR i bezpieczeństwa (data odcięcia: 15.10.2007); Motzer 2010 – ostateczne wyniki w zakresie OS, zaktualizowane wyniki dotyczące pozostałych punktów końcowych; Korhonen 2012 – wyniki w zakresie OS z korektą wpływu cross-over; Porta 2012 – analiza przeprowadzona w grupie pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 roku życia oraz ≥ 70 roku życia, biorących udział w badaniu RECORD-1). W publikacji Porta 2012 oprócz wyników dotyczących pacjentów w podeszłym wieku przedstawiono również wyniki uzyskane w całkowitej populacji (w tym PD, punkt, którego nie uwzględniono w głównej publikacji); Beaumont 2011 – ocena jakości życia pacjentów biorących udział w badaniu RECORD-1 oraz Calvo 2012.

Do opracowania włączono również 13 prac (zarówno pełnotekstowych, jak i abstraktów konferencyjnych), które opisywały 10 badań z zakresu efektywności praktycznej: Procopio 2018; De Liano 2018; Santoni 2019; Peverelli 2019; Bodnar 2019; Iacovelli 2019; McElwee 2019; Lemke 2018; Gan 2020; Gross-Goupil 2020. Na wniosek Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji ws niespełnienia wymagań minimalnych do analizy efektywności praktycznej włączono badania: Albiges 2020 oraz Stukalin 2019.

Do opracowania włączono 2 opracowania wtórne: Edwards 2018; Amzal 2017, których głównym celem była ocena skuteczności klinicznej kabozantynibu, BSC, a także komparatorów: sorafenibu, aksytynibu, ewerolimusu i niwolumabu u osób z RCC, które wcześniej były leczone VEGF. W obu zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych uwzględniono badania włączone do niniejszej analizy, tj. METEOR (kabozantynib vs ewerolimus) oraz RECORD-1 (ewerolimus/BSC vs placebo/BSC), przewodnie wyniki analizy klinicznej zostaną oparte o wyniki porównania kabozantynibu z technologią opcjonalną (najlepsze leczenie wspomagające), pochodzące z przeprowadzonego porównania pośredniego metodą Buchera⁵.

⁵ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol.* 1997 Jun;50(6):683-91. doi: 10.1016/s0895-4356(97)00049-8. PMID: 9250266.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 14. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Opracowania wtórne			
<p>Edwards 2018</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> National Institute for Health Research (NIHR)</p>	<p><u>Cel:</u> ocena efektywności klinicznej i ekonomicznej kabozantynibu, BSC, a także aksytynibu, ewerolimusu i niwolumabu u osób z zaawansowanym RCC, które wcześniej były leczone VEGF.</p> <p><u>Metodyka:</u> przegląd systematyczny z NMA, RCT i badań innych niż RCT.</p> <p><u>Przeszukane bazy:</u> Medline, EMBASE, Cochrane</p> <p><u>Przedział czasowy:</u> styczeń – czerwiec 2016</p>	<p>uprzednio leczeni pacjenci, z zaawansowanym RCC</p> <p><u>Interwencja/komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • kabozantynib • BSC • aksytynib • ewerolimus • niwolumab • sunityn b 	<p><u>Pierwszorzędowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • OS • PFS <p><u>Drugorzędowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR • AE • HRQoL
<p>Amzal 2017</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Ipsen Pharma</p>	<p><u>Cel:</u> ocena PFS i OS kabozantynibu w porównaniu z BSC, ewerolimusem, niwolumabem, aksytynibem, sorafen bem u pacjentów z zaawansowanym RCC, u których nastąpiła progresja po wcześniejszym leczeniu VEGF.</p> <p><u>Metodyka:</u> przegląd systematyczny literatury mający na celu dostarczenie dowodów potrzebnych do przeprowadzenia NMA.</p> <p><u>Przeszukane bazy:</u> Medline, EMBASE, Cochrane</p> <p><u>Przedział czasowy:</u> wyszukiwanie do 03.07.2016 r.</p>	<p>uprzednio leczeni pacjenci, z zaawansowanym RCC</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • kabozantynib <p><u>Komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • BSC • ewerolimus • niwolumab • aksytynib • sorafenib 	<p><u>Pierwszorzędowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • OS • PFS
Badania pierwotne			
<p>METEOR</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Exelixis</p>	<p><u>Typ:</u> Badanie III fazy: randomizowane, międzynarodowe, wieloośrodkowe, otwarte, równoległe</p> <p><u>Hipoteza:</u> Superiority</p> <p><u>Interwencja:</u> Kabozantynib 60 mg 1 x dziennie (w przypadku wystąpienia działań</p>	<p><u>Kryteria włączenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • dorośli (≥18 r.ż.) • przerzutowy ccRCC • choroba mierzalna wg kryteriów RECIST 1.1; • progresja choroby (która nastąpiła w trakcie leczenia lub w ciągu 6 miesięcy po otrzymaniu ostatniej dawki inhibitora VEGF), po co najmniej jednym z wcześniej stosowanych inhibitorów receptora kinazy tyrozynowej VEGF (np. sorafenib, 	<p><u>Pierwszorzędowy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS <p><u>Pozostałe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • OS • ORR • zdarzenia niepożądane • jakość życia

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>niepożądanych dopuszczono redukcję dawki do 40 mg, a następnie do 20 mg)</p> <p><u>Komparator</u></p> <p>Ewerolimus 10 mg 1 x dziennie (w przypadku wystąpienia działań niepożądanych dopuszczono redukcję dawki do 5 mg, a następnie do 2,5 mg)</p> <p><u>Czas obserwacji</u></p> <p>Mediana czasu trwania obserwacji w przypadku przeżycia całkowitego oraz bezpieczeństwa (data odcięcia 31.12.2015) wynosiła 18,7 miesiący (IQR 16,1–21,1) w grupie pacjentów stosujących kabozantynib oraz 18,8 miesiący (IQR 16,0–21,2) w grupie pacjentów stosujących ewerolimus.</p> <p>Mediana czasu trwania obserwacji w przypadku PFS i ORR (data odcięcia 22.05.2015) wynosiła 11,4 miesiący (IQR 8,8–13,7) w grupie pacjentów stosujących kabozantynib oraz 11,5 miesiący (IQR 8,6–13,9) w grupie pacjentów stosujących ewerolimus</p>	<p>sunityn b, aksytytib, pazopan b, tiwozaniib); pacjenci powinni otrzymać ostatnią dawkę leku w ciągu 6 miesięcy przed datą randomizacji do badania;</p> <ul style="list-style-type: none"> dopuszczalne leczenie innymi terapiami przeciwnowotworowymi: cytokinami, przeciwciałami monoklonalnymi, chemioterapią cytotoksyczną (z wyjątkiem substancji wymienionych w kryteriach wykluczenia); stan sprawności wg skali Karnofsky'ego $\geq 70\%$; prawidłowe funkcjonowanie narządów oraz szpiku kostnego <p><u>Kryteria wykluczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze stosowanie ewerolimusu lub jakiegokolwiek innego inhibitora TORC1/PI3K/ AKT (np. temsyrolimusu) lub kabozantyn bu; stosowanie któregośkolwiek z inhibitorów receptora kinazy tyrozynowej VEGF w ciągu dwóch tygodni przed randomizacją stosowanie któregośkolwiek z przeciwciał w ciągu 4 tygodni przed randomizacją; radioterapia stosowana w celu leczenia przerzutów do kości w ciągu 2 tygodni przed randomizacją lub każda inna radioterapia zewnętrzna w ciągu 4 tygodni przed randomizacją. Systemowe leczenie z wykorzystaniem radionuklidów w ciągu 6 tygodni przed randomizacją; pacjenci z klinicznie istotnymi powikłaniami po uprzednio zastosowanej radioterapii nie kwalifikują się do badania przerzuty do mózgu z wyjątkiem skutecznie leczonych radioterapią i/lub metodami chirurgicznymi, o ile po leczeniu utrzymuje się stan bezobjawowy (przez co najmniej 3 miesiące przed randomizacją); w czasie randomizacji pacjenci nie powinni stosować terapii korykosteroidami; pacjenci z niekontrolowanymi, współistniejącymi lub nie-dawno przebytymi chorobami, <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>N=658 (ITT)</p> <p>n=330</p> <p>n=328</p>	
<p>RECORD-1</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Novartis</p>	<p><u>Typ:</u></p> <p>randomizowane, międzynarodowe, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, równoległe, kontrolowane placebo</p>	<p><u>Kryteria włączenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat; przerzutowy ccRCC; 	<p><u>Pierwszorzędowy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> PFS <p><u>Pozostałe</u></p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p><u>Hipoteza:</u> Superiority</p> <p><u>Interwencja:</u> Ewerolimus 10 mg 1 x dziennie w skojarzeniu z BSC (w przypadku wystąpienia działań niepożądanych dopuszczono redukcję dawki do 5 mg)</p> <p><u>Komparatory</u> Placebo w skojarzeniu z BSC</p> <p><u>Czas obserwacji</u> Mediana czasu trwania leczenia (data odcięcia 01.11.2011) wynosiła 141 (zakres 19–451) dni w grupie pacjentów stosujących ewerolimus oraz 60 dni (zakres 21–195) w grupie pacjentów stosujących placebo (źródło: publikacja Motzer 2010).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • progresja choroby podczas leczenia sunityn bem i/lub sorafen bem lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia; • dopuszczalne leczenie bewacyzumabem, interleukiną 2 i interferonem-α; • choroba mierzalna wg RECIST; • stan sprawności $\geq 70\%$ w skali Karnofsky'ego; • prawidłowy obraz szp ku kostnego, prawidłowa czynność wątroby i nerek <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze leczenie oparte o wykorzystanie inhibitorów mTOR (temsyrolimus); • nieleczone przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego; • niekontrolowane schorzenia: niestabilna dławica piersiowa, objawy niewydolności serca, przebyty ostatnio zawał mięśnia sercowego, cukrzyca <p><u>Liczba pacjentów</u> N=416 (ITT) n=277 n=139</p>	<ul style="list-style-type: none"> • OS • ORR • czas do nasilenia objawów choroby lub pogorszenia stanu zdrowia pacjenta • złożony punkt końcowy (czas do zgonu, progresji choroby lub nasilenia objawów choroby) • zdarzenia niepożądane • jakość życia

RCC – rak nerkowokomórkowy, NMA – metaanaliza sieciowa, RCT – randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną, OS – przeżycie całkowite, PFS – przeżycie wolne od progresji, ORR – wskaźnik odpowiedzi na leczenie, AE – zdarzenia niepożądane, HRQoL – jakość życia związana ze zdrowiem, IQR – rozstęp kwartyli, BSC – najlepsze leczenie wspomagające, ITT – zgodnie z zaplanowanym leczeniem; mRECIST – zmodyfikowane kryteria odpowiedzi w guzach litych; ECOG – skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań oraz pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 3 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

Oceny jakości danych wg skali opisowej zaproponowanej przez Cochrane dla badań randomizowanych dokonano dla uwzględnionych w analizie badań prospektywnych: METEOR i RECORD-1.

Opis domen, ocena wg wnioskodawcy oraz komentarz analityków Agencji zostały przedstawione w poniższej tabeli, definicja kluczowych domen zgodna z materiałami wnioskodawcy.

Tabela 15. Ocena ryzyka błędu systematycznego włączonego badania do przeglądu wnioskodawcy

Badanie	Procedura randomizacji	Utajnienie randomizacji	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Niepełna prezentacja wyników	Selektywna prezentacja wyników	Inne czynniki
METEOR	niskie	niskie	nieznane	niskie	niskie	niskie	nieznane
	randomizacja (1:1), ze stratyfikacją metodą bloków permutowanych względem: liczby poprzednich linii leczenia VEGF, grupy ryzyka MSKCC	losowy przydział do grup leczenia	pacjenci i badacze nie byli zaślepieni	badacze byli świadomi przypisanych interwencji	przedstawiono przepływ i powody przerwania leczenia	wyniki dla wszystkich punktów końcowych	jedna trzecia losowo przydzielonych pacjentów miała nieznaną status MET
RECORD-1	niskie	nieznane	niskie	niskie	niskie	niskie	nieznane
	randomizacja (2:1), ze stratyfikacją metodą bloków permutowanych względem: liczby poprzednich linii leczenia VEGF, grupy ryzyka MSKCC	brak informacji	użyto podwójnego zaślepienia	zaślepienie niezależny centralny zespół oceny	przedstawiono przepływ i powody przerwania leczenia	wyniki dla wszystkich punktów końcowych	pacjenci mieli możliwość odśledzenia i cross-over na ewerolimus po progresji

Badania METEOR oraz RECORD-1 cechuje nieznane ryzyko błędu systematycznego. W przypadku badania METEOR przyczyną jest otwarty charakter badań (brak zaślepienia). Nie mniej należy zauważyć, że ze względu na charakter ocenianych punktów końcowych oraz fakt, że końcowe wyniki (progresja choroby, obiektywna odpowiedź) były oceniane przez niezależny komitet do spraw radiologii, brak zaślepienia nie powinien mieć wpływu na wiarygodność większości raportowanych wyników, stąd przyjęto nieznane ryzyko. W przypadku badania RECORD-1 nieznane ryzyko błędu systematycznego wiąże się z brakiem informacji na temat poprawnego ukrycia kodu randomizacji.

Ocenę jakości przeglądów systematycznych przeprowadzono przy wykorzystaniu skali AMSTAR.

Tabela 16. Ocena jakości włączonych przeglądów systematycznych

pozycja	Ocena krytycznych domen							Ocena
	2	4	7	9	11	13	15	
Amzal 2017	+/-	+	+	+	+	-	-	NISKA
Edwards 2018	+/-	+	+	+	+	-	-	NISKA

Przeglądy Amzal 2017 oraz Edwards 2018 zostały sklasyfikowane jako przeglądy o niskiej jakości.

Szczegółowe informacje znajdują się w AKL wnioskodawcy w rozdz. 4 oraz w aneksie 9 i 11.

Populacja pacjentów włączonych do badania METEOR była dobrze zbilansowana pomiędzy obiema analizowanymi grupami i cechowała się dużą homogenicznością.

Szczegółowe dane dotyczące różnicy w odsetkach pacjentów pomiędzy poszczególnymi grupami w obrębie badań METEOR i RECORD-1 przedstawiono w dwóch pierwszych kolumnach wynikowych w Tab. 8. W rozdziale 3.6 AKL wnioskodawcy. Różnice w odsetkach pacjentów pomiędzy poszczególnymi grupami badań były niewielkie i nie przekraczały 4%. W przypadku oceny stopnia sprawności wg ECOG porównanie nie było możliwe

ze względu na brak danych w badaniu RECORD-1. Większe różnice pomiędzy grupami odnotowano pod względem utraty pacjentów z obserwacji. W przypadku badania METEOR różnica wyniosła 13%, a w badaniu RECORD-1 – 23%.

W przypadku porównania spójności charakterystyk wyjściowych pomiędzy badaniami włączonymi do analizy, można zaobserwować zbieżność charakterystyk pod względem wszystkich parametrów.

Punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej dotyczą ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, a także mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania danej terapii.

Spójność wewnętrzną i zewnętrzną badań włączonych do niniejszej analizy można określić jako relatywnie wysoką. Populacja jest zgodna z wnioskowanym wskazaniem. Mimo niezidentyfikowania żadnego badania, które porównywałoby bezpośrednio kabozantynib z najlepszym leczeniem wspomagającym, badania wykorzystane na użytek porównania pośredniego są randomizowane, dobrej jakości, a ich populacje pod względem większości cech homogenne i spójna z kryteriami włączenia do analizy, a także pomiędzy sobą.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Analitycy Agencji zidentyfikowali na podstawie publikacji ograniczenie badania METEOR dotyczące zaślepienia oceny wyników, zdaniem wnioskodawcy przypisano tej domenie niskie ryzyko, jednakże z uwagi na treść odnalezionych publikacji opisujących metodykę badania, wyniki oraz analizy można stwierdzić wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego z uwagi na fakt, że badacze byli w pełni świadomi, które wyniki pochodzą od jakiej grupy badanej, nie byli zaślepieni.

Ocena krytycznych domen zgodnie ze skalą AMSTAR włączonych do analizy opracowań wtórnych będących przeglądami systematycznymi z syntezą ilościową wyników w postaci skonstruowanej metaanalizy sieciowej również zdaniem analityków Agencji została nieprawidłowo oceniona przez wnioskodawcę jako niska, ocena ogólna wskazuje raczej na zaklasyfikowanie prac jako doniesienia bardzo niskiej jakości.

Wiarygodność wewnętrzna badań:

- alokacja pacjentów do grup została przeprowadzona prawidłowo;
- badanie METEOR zostało prawidłowo zaślepienie, zarówno na poziomie pacjentów jak i osób go przeprowadzających, w badaniu RECORD-1 istniała możliwość odślepienia przez pacjentów z grupy placebo, u których doszło do progresji oraz przejście na aktywne leczenie w postaci ewerolimusu, co wydaje się w niejasny sposób wpływać na jakość badania i ryzyko błędu systematycznego, w publikacjach zamieszczono informacje, że pacjentów, którzy przeszli na aktywne leczenie było 111 – grupa badania open-label, zrandomizowanych do placebo oraz pozostających w zaślepionej fazie zostało 26 pacjentów. Istnienie takiej możliwości w badaniu, które jest uwzględnione w pośrednim porównaniu skuteczności może istotnie przyczynić się do zmniejszenia mocy badania do wykazania istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie punktów końcowych, aczkolwiek zamieszczono wyniki skorygowane matematycznie;
- rodzaj hipotez badawczych przyjętych w badaniach nie wpływa na wiarygodność wewnętrzną, zastosowano najbardziej wiarygodne dla danego typu badania, hipotezy badań były zgodne – superiority;
- opisano liczebność grup dla interwencji oraz kontroli i przyczyny wykluczenia pacjentów w toku badań, z podziałem na poszczególne grupy, z tym, że nie zamieszczono informacji dotyczących wielkości efektu przejścia cross-over dopuszczalnego w założeniach badania RECORD-1.

Wiarygodność zewnętrzna badania:

- populacja włączona do badań nie w pełnym zakresie jest zgodna z populacją wnioskowaną, w której interwencja będzie stosowana, w badaniu METEOR kabozantynib był stosowany w III. linii leczenia po uprzednim zastosowaniu inhibitora VEGF oraz niwolumabu prawdopodobnie przez siedemnastu pacjentów, zarówno w publikacjach pełnotekstowych, materiałach dodatkowych, rejestrze badań klinicznych clinicaltrials.gov nie zamieszczono analiz w podgrupach ze względu na plan terapeutyczny (brak funkcjonującej polityki transparentnej prezentacji surowych danych z badań klinicznych – uwaga wykraczająca poza niniejszą Analizę Weryfikacyjną Agencji);
- dawkowanie leków w porównywanych badaniach było zgodne z zaleceniami ChPL;
- postępowanie diagnostyczno-lecznicze w badaniach nie odbiegało w istotny sposób od obecnej praktyki klinicznej w Polsce.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących kabozantynib z uprzednio wyselekcjonowaną technologią opcjonalną, w związku z czym konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego.
- Zidentyfikowano wyłącznie jedno RCT oceniające zastosowanie kabozantynibu w analizowanej populacji (METEOR).
- Nie zidentyfikowano badań, które dotyczyłyby dokładnie wnioskowanej populacji, tj. wyłącznie pacjentów uprzednio leczonych dwoma TKI. W badaniach dotyczących pacjentów niezależnie od liczby wcześniejszych linii leczenia zidentyfikowano wyłącznie pojedyncze dane dotyczące subpopulacji pacjentów leczonych wcześniej co najmniej 2 TKI (METEOR: OS i PFS; RECORD-1: PFS), jednak dane te nie są tak kompleksowe jak dane dla całościowych populacji.
- Nie zidentyfikowano badań, w których pacjenci w II linii przyjmowali niwolumab, tj. inhibitor PD-1. Zarówno do badania METEOR jak i RECORD-1 włączano pacjentów po niepowodzeniu leczenia VEGF.
- Wiarygodność wniosków płynących z porównania pośredniego obniża fakt heterogeniczności badań włączonych do analizy
 - W zakresie populacji
 - pacjenci różnili się rodzajem wcześniej stosowanego leczenia systemowego: do badania METEOR włączano pacjentów po nieskuteczności 1 lub ≥ 2 wcześniej stosowanych terapii celowanych VEGF, do badania RECORD-1 – po nieskuteczności 1 lub 2 wcześniej stosowanych terapii celowanych VEGF.
 - W zakresie punktów końcowych:
 - w przypadku badania METEOR do oceny progresji choroby oraz odpowiedzi na leczenie zastosowano kryteria RECIST 1.1, natomiast w badaniu RECORD-1 wykorzystano wersję 1.0 – różnice między wersjami skali RECIST są nieznaczne i dotyczą liczby zmian docelowych, co nie ma wpływu na ocenę czasu do progresji.
 - W zakresie raportowanych zdarzeń niepożądanych:
 - w badaniu METEOR, raportowano zdarzenia niepożądane 1–2 stopnia nasilenia, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów z obu badanych grup, niezależnie od tego czy zostały uznane przez badacza za związane z badanym lekiem oraz zdarzenia niepożądane 3., 4. i 5. stopnia nasilenia.
 - w badaniu RECORD-1, raportowano zdarzenia dla wszystkich stopni nasilenia oraz zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia nasilenia, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów z grupy ewerolimusu, niezależnie od tego, czy zostały uznane przez badacza za związane z badanym lekiem.
- Brak jest możliwości przeprowadzenia własnych obliczeń i w związku z tym konieczne było przyjęcie wartości z publikacji w przypadku wyników przedstawionych poprzez iloraz ryzyka (HR). Ograniczenie to jest typowe dla prac, w których wykorzystuje się tę miarę efektu i nie powinno mieć żadnego wpływu na wnioski analizy.
- Brak możliwości przedstawienia statystyk w zakresie analizy bezpieczeństwa, ze względu na fakt heterogeniczności włączonych badań:
 - różnice w rodzaju raportowanych zdarzeń niepożądanych;
 - pacjenci z badań uwzględnionych w ramach niniejszej analizy stosowali badane substancje czynne przez różny czas. Zwłaszcza pacjenci z badania METEOR stosowali kabozantynib przez dłuższy czas (8,3 miesiące) względem pacjentów z grupy ewerolimusu (4,4 miesiące).
- Różnice w kryteriach włączenia pacjentów do badania METEOR (ale również innych badań uwzględnionych w ramach niniejszej analizy) w stosunku do kryteriów włączenia do wnioskowanego programu lekowego. Powyższe ograniczenie jest związane przede wszystkim z niewielką liczbą badań oceniających kabozantynib stosowany we wnioskowanej populacji pacjentów (rygorystyczne przestrzeganie kryteriów włączenia opisanych w programie lekowym skutkowałoby brakiem identyfikacji jakichkolwiek badań klinicznych). W związku z powyższym, niemożliwe jest spełnienie wymagań

minimalnych dotyczących kryterium zgodności selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku:

- do badania METEOR włączano pacjentów po nieskuteczności 1 lub ≥ 2 wcześniej stosowanych terapii celowanych VEGF, natomiast do wnioskowanego programu lekowego włączani są pacjenci po nieskuteczności 1 wcześniejszej terapii antyangiogennej; większość pacjentów z badania METEOR stosowała wcześniej jeden schemat terapii antyangiogennej (71% z grupy kabozantynibu i 70% pacjentów z grupy ewerolimusu);
 - do badania METEOR kwalifikowano zarówno pacjentów z wykonanym zabiegiem nefrektomii, jak i bez wykonanego zabiegu nefrektomii, natomiast do wnioskowanego programu lekowego włączani są pacjenci po zabiegu nefrektomii; większość pacjentów z badania METEOR miała wykonany zabieg nefrektomii (86% z grupy kabozantynibu i 85% pacjentów z grupy ewerolimusu);
 - do badania METEOR kwalifikowano pacjentów ze stanem sprawności wg skali Karnofsky'ego $\geq 70\%$; natomiast do wnioskowanego programu lekowego włączani są pacjenci ze stanem sprawności 80–100%;
 - do badania METEOR kwalifikowano pacjentów z korzystną, pośrednią bądź niekorzystną kategorią rokowniczą wg MSKCC, natomiast do wnioskowanego programu lekowego włączani są jedynie pacjenci z korzystnym rokowaniem; większość pacjentów z badania METEOR miała korzystne bądź pośrednie rokowanie wg MSKCC (87% z grupy kabozantynibu i 87% pacjentów z grupy ewerolimusu);
 - w przypadku badania METEOR kryterium wykluczenia stanowiło wcześniejsze stosowanie inhibitorów mTOR, w tym temsyrolimusu; zgodnie z ostatnim obwieszczeniem (01.03.2020) temsyrolimus wszedł do refundacji w I linii leczenia pacjentów z zaawansowanym RCC, zatem będzie mógł być stosowany w I linii leczenia, potencjalnie przed kabozantynibem; w związku z powyższym dla pacjentów leczonych w I linii temsyrolimusem, a następnie kabozantynibem brak jest danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa takiego schematu leczenia;
 - w badaniu METEOR, w przypadku wystąpienia działań niepożądanych dopuszczono redukcję dawki ewerolimusu do 5 mg, a następnie do 2,5 mg, przy czym zgodnie z informacjami przedstawionymi we wnioskowanym programie lekowym, dopuszczona jest redukcja dawki ewerolimusu jedynie do 5 mg.
- Badanie METEOR miało charakter otwarty (brak zaślepienia zarówno pacjentów, jak i badaczy), co może rzutować przede wszystkim na pomiar jakości życia pacjentów. Punkty końcowe badania oceniane były przez niezależny komitet do spraw radiologii, w związku z czym brak zaślepienia nie powinien mieć wpływu na wiarygodność uzyskanych wyników.
 - W przypadku badania RECORD-1, pacjenci z grupy stosującej placebo, u których nastąpiła progresja choroby potwierdzona przez niezależne recenzje radiologiczne, mogli przejść do grupy ewerolimusu, co zaburza ocenę wpływu wnioskowanego leku na OS i wymaga zastosowania modeli statystycznych korygujących wpływ cross-over;
 - Niemożliwe było przeprowadzenie porównania kabozantynibu z najlepszym leczeniem wspomagającym w zakresie oceny jakości życia. Wyniki dotyczące jakości życia pacjentów z badania METEOR wyodrębniono z raportu CHMP [raport CHMP] dostępnego na stronie EMA oraz z publikacji Cella 2018. W badaniu METEOR jakość życia oceniano przy użyciu kwestionariusza FKSI-19 oraz EQ-5D-5L. W pozostałych badaniach uwzględnionych w analizie, jakość życia oceniano za pomocą kwestionariuszy FKSI-15, FKSI-DSR (podskala kwestionariusza FKSI), EQ-5D-3L bądź EORTC QLQ-C30. Ze względu na różnice w wykorzystanych kwestionariuszach w badaniu METEOR względem pozostałych badań oraz sposób raportowania jakości życia, niemożliwe było porównanie kabozantynibu z pozostałymi technologiami opcjonalnymi pod względem jakości życia;
 - Nie wszystkie oceniane punkty końcowe przedstawione były w głównych publikacjach zidentyfikowanych do badań uwzględnionych w ramach niniejszej analizy. W przypadku badania RECORD-1, w głównej publikacji (Motzer 2010) autorzy nie przedstawili wyników w zakresie progresji choroby (niniejszy punkt zawarto w publikacji Porta 2012 – analiza przeprowadzona w grupie pacjentów w podeszłym wieku [≥ 65 . roku życia oraz ≥ 70 roku życia, biorących udział w badaniu RECORD-1]), w której oprócz wyników przedstawionych dla wyszczególnionych subpopulacji pacjentów, zawarto również wyniki uzyskane w populacji całkowitej.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Wnioskodawca w sposób właściwy i pełny wskazał ograniczenia metodologiczne jakie mają miejsce w przeprowadzonej analizie klinicznej.

Komentarze analityków znajdują się w odpowiednich częściach.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Opracowania wtórne

Edwards 2018

Włączone badania: METEOR, RECORD-1 oraz AXIS, Calvani 2013, CheckMate 025, ESPN, Iacovelli 2015, Paglino 2013, Porta 2011, SWITCH, Vogelzang 2016, Wong 2014.

Wyniki: uwzględniono 4 RCT (n = 2618) i 8 badań innych niż RCT (n = 1526). Wykazano, że kabozantynib charakteryzuje się dłuższym PFS niż ewerolimus (HR 0,51, 95% CrI: 0,41; 0,63), obie terapie są skuteczniejsze niż placebo. Kabozantynib wiąże się z dłuższym czasem przeżycia całkowitego w porównaniu z ewerolimusem (HR 0,66, 95% CrI: 0,53; 0,82). Wnioski płynące z opracowań wtórnych były zgodne z wnioskami z pierwotnych analiz, przedstawionych w kolejnej części.

Wyniki metaanalizy sieciowej: kabozantynib vs placebo:

OS: HR 0,34 (95% CrI: 0,14; 1,12)

PFS: HR 0,17 (95% CrI: 0,12; 0,24)

ORR: OR 42,12 (95% CrI: 7,55; 51,921)

SD: OR 4,76 (95% CrI: 2,90; 8,48)

PD: OR 0,10 (95% CrI: 0,06; 0,20)

Wnioski: dowody z RCT sugerują, że kabozantynib może być najbardziej skuteczny pod względem PFS i OS. Kolejnym lekiem pod względem skuteczności jest niwolumab. Wszystkie terapie wydają się opóźniać postęp choroby i przedłużać przeżycie w porównaniu z brakiem leczenia aktywnego - placebo, chociaż wykazano niejednorodność wyników.

Amzal 2017

Włączone badania: METEOR, RECORD-1 oraz CheckMate025, TARGET, AXIS.

Wyniki: model logarytmiczny efektów stałych wykazał najlepsze dopasowanie danych zarówno dla PFS, jak i OS. W metaanalizie wykazano, że pacjenci przyjmujący kabozantynib mieli większe prawdopodobieństwo dłuższego PFS i OS niż pacjenci stosujący komparatory. Przewaga przeżycia w przypadku kabozantynibu wzrosła z czasem w przypadku OS. W przypadku PFS przewaga w zakresie przeżycia osiągnęła maksimum pod koniec 1. roku leczenia, a następnie zmniejszyła się wraz z upływem czasu do zera.

Wyniki analizy sieciowej: kabozantynib vs placebo:

OS: HR 0,4 (95% CrI: 0,14; 1,09)

PFS: HR 0,15 (95% CrI: 0,11; 0,22)

Wnioski: we wszystkich pięciu rodzinach dystrybucji kabozantynib był lepszy od wszystkich jego komparatorów z większym prawdopodobieństwem dłuższego PFS i OS w analizowanym okresie 3 lat, z wyjątkiem modelu Gomperta, w którym niwolumab był preferowany po 24 miesiącach.

Opracowania te nie dotyczą dokładnie wnioskowanej populacji, tj. dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym i korzystnym rokowaniem według skali IMDC w 3. linii leczenia po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) w 1. linii leczenia oraz niwolumabem w 2. linii leczenia. W opracowaniu Amzal 2017 populację zdefiniowano jako pacjentów leczonych w ramach 2. linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, natomiast w opracowaniu Edwards 2018 jako uprzednio leczonych pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym,

kryteria włączenia w obu zidentyfikowanych przeglądach systematycznych nie regulowały dopuszczalnych wcześniejszych terapii.

W analizie wnioskodawcy zdecydowano się na włączenie powyższych opracowań wtórnych ze względu na fakt, iż ich założenia i zakres były najbliższe tym przyjętym w niniejszej analizie, a także ze względu na to, iż uwzględniają badania włączone do niniejszej analizy, tj. METEOR i RECORD-1, analitycy Agencji nie mają zastrzeżeń do takiego podejścia.

Badania pierwotne

Wyniki analizy skuteczności pochodzą z przeprowadzonego przez wnioskodawcę porównania pośredniego metodą Buchera, w związku z tym, w AWA zamieszczono omówienie wyników takiego porównania.

Skuteczność kliniczna

Tabela 17. Wyniki skuteczności klinicznej porównania pośredniego kabozantynib vs. BSC

Oceniany punkt końcowy	Różnica efektu badanie METEOR HR (95% CI)	Różnica efektu badanie RECORD-1 HR (95% CI)	Różnica efektu porównanie pośrednie Buchera HR (95% CI)
	CAB vs. EVE	EVE vs PLC	CAB vs. BSC
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) – ocena przez niezależny komitet oceniający (IRC)	0,51 (0,41; 0,62)	0,33 (0,25; 0,43)	0,17 (0,12; 0,24)
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) – ocena przez badacza (IA)	0,54 (0,44; 0,65)	0,32 (0,25; 0,41)	0,17 (0,13; 0,24)
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) – subpopulacja pacjentów leczonych uprzednio min. 2 VEGFR	0,51 (0,35; 0,74)	0,32 (0,19; 0,54)	0,16 (0,09; 0,31)
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) – subpopulacja pacjentów z korzystną kategorią rokowniczą MSKCC	0,51 (0,38; 0,69)	0,31 (0,19; 0,5)	0,16 (0,09; 0,28)
Przeżycie całkowite (OS)	0,70 (0,58; 0,85)	0,87 (0,65; 1,15)* 0,60 (0,22; 1,65)**	0,61 (0,43; 0,86) 0,42 (0,15; 1,17)

CAB – kabozantynib, EVE – ewerolimus, PLC – placebo, BSC – najlepsze leczenie wspomagające, przyjęte w analizie klinicznej za placebo w badaniu klinicznym, HR – iloraz hazardów, 95% CI – 95% przedział ufności, PFS – przeżycie wolne od progresji, IRC – niezależny komitet radiologiczny, IA – ocena przez badacza, MSKCC – skala kategorii rokowniczej wg Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, OS – przeżycie całkowite

* - dane z publikacji Motzer 2010 bez uwzględnienia korekty cross-over

** - dane z publikacji Korhonen 2012 z uwzględnieniem korekty cross-over

pogrubieniem wyróżniono wyniki istotne statystycznie

Przeżycie wolne od progresji było oceniane w badaniach METEOR i RECORD-1 na dwa sposoby, oceny dokonywali sami badacze oraz niezależny komitet radiologiczny. Wyniki były porównywalne, zaraportowano obydwie wartości, zbliżona metodologia i sposób raportowania wyników badań pozwoliły na przeprowadzenie porównania pośredniego dla obydwu wyników. Wykonano porównanie pośrednie kabozantynibu z placebo, które w analizie klinicznej będzie tożsame z najlepszym leczeniem wspomagającym, poprzez wspólny komparator, tj. ewerolimus, którego wyniki zostały przedstawione w materiałach wnioskodawcy. Odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących kabozantynib w odniesieniu do placebo, w przypadku efektów wyrażonych jako ryzyko względne (HR), zarówno dla PFS ocenianego przez niezależny komitet radiologiczny jak i przez badaczy. Wynik porównania pośredniego z uwzględnieniem oceny dokonanej przez niezależny komitet radiologiczny wyniósł 0,17 (0,12; 0,24) z kolei w ocenie badaczy wyniósł 0,17 (0,13; 0,24) (interpretacja: stosowanie kabozantynibu przez pacjentów z rakiem nerki zmniejszyło o 83% ryzyko wystąpienia progresji choroby podstawowej w porównaniu z placebo, zważywszy na przedział ufności można przyjąć, że wynik jest istotny statystycznie). Wnioskodawca zawarł w analizie wyniki dotyczące subpopulacji

pacjentów leczonych uprzednio co najmniej dwiema liniami celowanymi na inhibicję VEGF, w badaniu METEOR jest to rozumiane jako podawanie sunitynibu lub pazopanibu w pierwszej linii leczenia oraz aksytynibu lub sorafenibu w drugiej linii leczenia, w badaniu RECORD-1 uwzględniono pacjentów poddanych leczeniu sunitynibem i/lub sorafenibem (zamiennie), taki sposób postępowania z pacjentami jest niezgodny z wnioskowanym wskazaniem wobec czego analitycy Agencji odstąpili od omawiania tego wyniku. Ze względu na zakładaną metodologię stratyfikacji pacjentów pod względem grupy rokowniczej MSKCC przeprowadzono porównanie pośrednie dla PFS w subpopulacji pacjentów z korzystną kategorią rokowniczą, warto zauważyć że przedmiotowy wniosek dotyczy leczenia w 3. linii pacjentów z korzystnym rokowaniem według skali IMDC, jest to skala będąca modyfikacją skali MSKCC, aczkolwiek uzyskiwane wyniki w pewnym zakresie mogą się różnić, w związku z czym należy ten wynik traktować z ograniczeniem. Wynik porównania pośredniego wyniósł 0,16 (0,09; 0,28) (*interpretacja: stosowanie kabozantynibu przez pacjentów z rakiem nerki zmniejszyło o 84% ryzyko wystąpienia progresji choroby podstawowej w porównaniu z placebo, zważywszy na przedział ufności można przyjąć, że wynik jest istotny statystycznie*).

Przeżycie całkowite pacjentów w badaniach zostało zaraportowane w jednoznaczny sposób z tym, że dla badania RECORD-1 uwzględniono dane przed nałożeniem korekty przejścia pacjentów z grupy placebo na leczenie ewerolimusem oraz po matematycznej korekcie wyników przedstawionej w jednej z publikacji. Wynik porównania pośredniego wyniósł 0,61 (0,43; 0,86) dla zestawienia wyniku badania METEOR z wynikiem wiodącym badania RECORD-1 bez korekty (*interpretacja: stosowanie kabozantynibu przez pacjentów z rakiem nerki zmniejszyło o 39% ryzyko zgonu w porównaniu z placebo, zważywszy na przedział ufności można przyjąć, że wynik jest istotny statystycznie*) oraz 0,42 (0,15; 1,17) dla zestawienia wyniku badania METEOR ze skorygowanym wynikiem badania RECORD-1 (*interpretacja: stosowanie kabozantynibu przez pacjentów z rakiem nerki zmniejszyło o 58% ryzyko zgonu w porównaniu z placebo, zważywszy na przedział ufności można przyjąć, że wynik nie jest istotny statystycznie*).

Odpowiedź na leczenie

Tabela 18. Wyniki odpowiedzi na leczenie porównania pośredniego kabozantynib vs. BSC

Oceniany punkt końcowy	Wielkość efektu badanie METEOR OR (95% CI) RD (95% CI)	Wielkość efektu badanie RECORD-1 OR (95% CI) RD (95% CI)	Wielkość efektu porównanie pośrednie Buchera OR (95% CI) RD (95% CI)
	CAB vs. EVE	EVE vs. PLC	CAB vs. BSC
Wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR)	6,02 (3,09; 11,71) 13,92 (9,40; 18,44)	0,18 (0,01; 3,23) -1,81 (-3,72; 0,11)	33,44 (1,73; 648,41) 15,73 (10,82; 20,64)
Odpowiedź całkowita (CR)	-	-	-
Odpowiedź częściowa (PR)	6,02 (3,09; 11,71) 13,92 (9,40; 18,44)	0,18 (0,01; 3,23) -1,81 (-3,72; 0,11)	33,44 (1,73; 648,41) 15,73 (10,82; 20,64)
Stabilizacja choroby (SD)	1,17 (0,85; 1,60) 3,56 (-3,78; 10,91)	0,28 (0,18; 0,43) -30,98 (-40,65; -21,32)	4,18 (2,44; 7,16) 34,54 (22,40; 46,68)
Progresja choroby (PD)	0,39 (0,26; 0,58) -14,41 (-20,38; -8,43)	3,47 (2,21; 5,44) 26,17 (16,62; 35,72)	0,11 (0,06; 0,21) -40,58 (-51,85; -29,31)

CAB – kabozantynib, EVE – ewerolimus, PLC – placebo, BSC – najlepsze leczenie wspomagające, przyjęte w analizie klinicznej za placebo w badaniu klinicznym, OR – iloraz szans, 95% CI – 95% przedział ufności

pogrubieniem wyróżniono wyniki istotne statystycznie

Odpowiedź na leczenie była raportowana spójnie w badaniach METEOR i RECORD-1. Nie odnotowano żadnych przypadków całkowitej odpowiedzi na leczenie, wobec czego wyniki dla wskaźnika odpowiedzi na leczenie są równe statystykom podawanym dla częściowej odpowiedzi na leczenie. Wynik porównania pośredniego wyniósł 33,44 (1,73; 648,41) (*interpretacja: stosowanie kabozantynibu przez pacjentów z rakiem nerki zwiększało*

33-krotnie szansę wystąpienia odpowiedzi na leczenie w porównaniu z placebo, zważywszy na przedział ufności można przyjąć, że wynik jest istotny statystycznie).

Stabilizację choroby osiągnięto u przeważającego odsetka pacjentów uczestniczących w badaniach, wskutek porównania pośredniego kabozantynibu z placebo poprzez wspólny komparator, tj. ewerolimus, w zakresie odsetka pacjentów osiągających stabilizację choroby odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących kabozantynib w odniesieniu do placebo, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wynik porównania pośredniego wyniósł 4,18 (2,44; 7,16) (*interpretacja: stosowanie kabozantynibu przez pacjentów z rakiem nerki zwiększało 4-krotnie szansę wystąpienia stabilizacji choroby podstawowej w porównaniu z placebo, zważywszy na przedział ufności można przyjąć, że wynik jest istotny statystycznie*).

Progresja choroby jako ostatni wskaźnik odpowiedzi na leczenie najczęściej wystąpiła w grupie bez aktywnego leczenia, co jest spodziewanym efektem. Wynik porównania pośredniego dla tego punktu końcowego wyniósł 0,11 (0,06; 0,21) (*interpretacja: stosowanie kabozantynibu przez pacjentów z rakiem nerki zmniejszyło 9-krotnie szansę wystąpienia progresji choroby podstawowej w porównaniu z placebo, zważywszy na przedział ufności można przyjąć, że wynik jest istotny statystycznie*).

Jakość życia

W analizie wnioskodawcy ocenę jakości życia pacjentów z badania METEOR przedstawiono w raporcie CHMP⁶, jakość życia oceniano przy użyciu kwestionariusza FKSI-19⁷ oraz EQ-5D-5L⁸.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie ogólnego wyniku uzyskanego w kwestionariuszu głównym, jak i wyników uzyskanych w poszczególnych podskalach, wyjątek stanowi element dotyczący skutków ubocznych stosowanego leczenia, w zakresie którego uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść pacjentów stosujących ewerolimus.

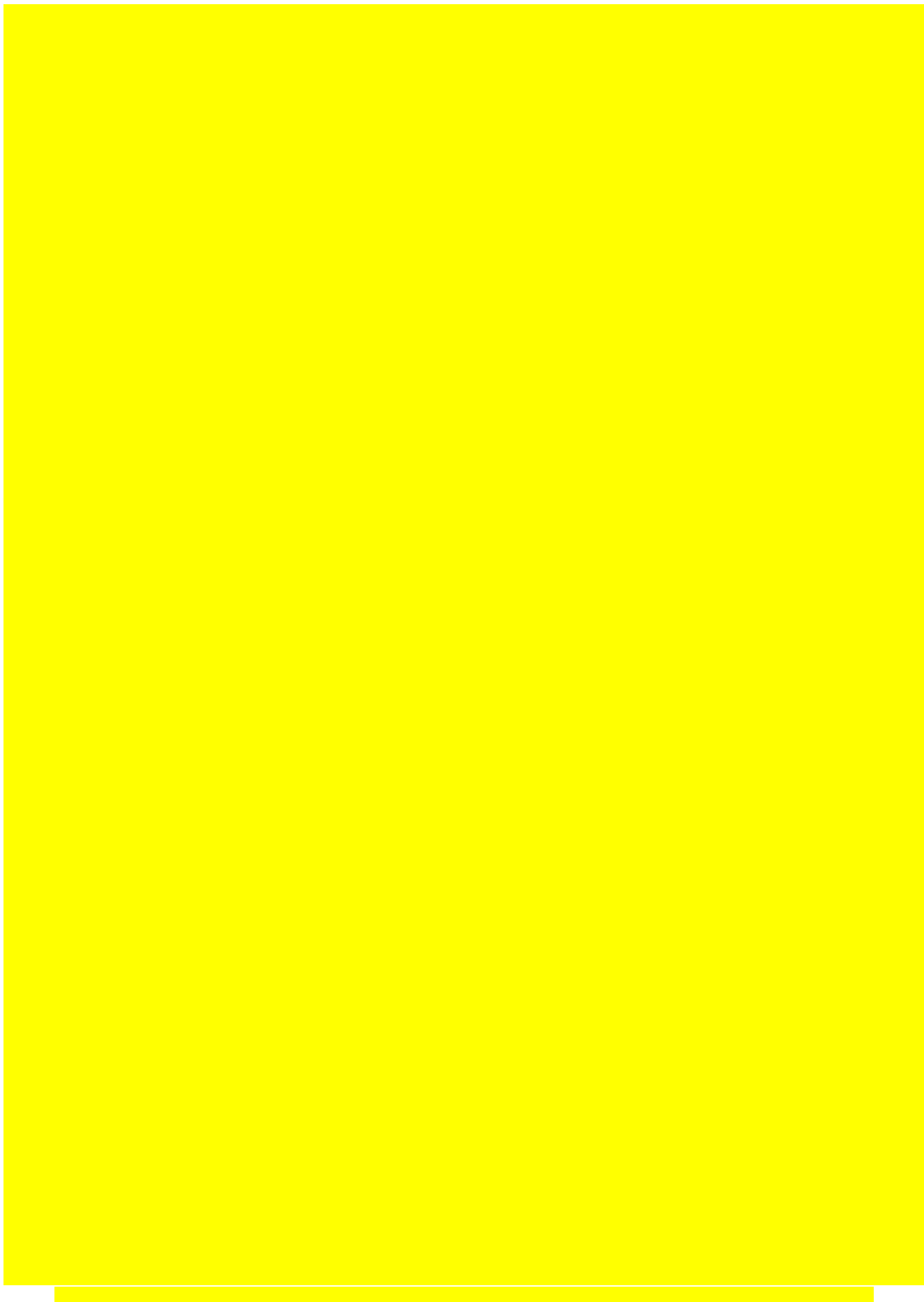
Na początku badania, średnia wartość Indexu EQ wynosiła 0,8200 dla pacjentów z grupy kabozantynibu oraz 0,8270 dla pacjentów z grupy ewerolimus. Index EQ oraz EQ VAS, oceniane w poszczególnych punktach czasowych, na ogół nie wykazywały istotnych statystycznie różnic pomiędzy kabozantynibem a ewerolimusem

Wyniki były zgodne z publikacją Cella 2018 zweryfikowaną przez analityków Agencji.

⁶ Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) assessment report CABOMETYX Procedure No. EMEA/H/C/004163/0000, 2.5.2. Main study, A phase 3, randomized, controlled study of cabozantinib (xl184) vs everolimus in subjects with metastatic renal cell carcinoma that has progressed after prior VEGFR tyrosine kinase inhibitor therapy, Health-Related Quality of Life https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/cabometyx-epar-public-assessment-report_en.pdf

⁷ FKSI-19 to składający się z 19 pozycji kwestionariusz samodzielnie zgłaszany z łączną punktacją i czterema podskalami, które oceniają objawy związane z chorobą (DRS), skutki uboczne leczenia (TSE) oraz funkcję / samopoczucie związane z zaawansowanym rakiem nerki. Uwzględnia nasilenie objawów i zakłócenia w aktywności oraz ogólne postrzeganie zdrowia. FKSI-19 obejmuje cztery podskale (DRS-Fizyczne, DRS-Emocjonalne, TSE i Funkcja / Dobre samopoczucie). Każdy z elementów został oceniony na pięciopunktowej skali od zera (wcale) do czterech (bardzo). Wyższe wyniki FKSI-19 wskazują na poprawę. FKSI-19 zapewnia zgodność treści z wytycznymi Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków i został opracowany na podstawie poprzedniej dziewięciopozycyjnej wersji DRS (FKSI-DRS; brak energii, ból, utrata masy ciała, zmęczenie, zadyszka, gorączka, ból kości, kaszel i krew w moczu); FKSI-19 zawiera wybrane TSE.

⁸ Standaryzowany pomiar stanu zdrowia EQ-5D-5L został również wykorzystany w tym badaniu do pomiaru ogólnego stanu zdrowia. Obejmuje pięć wymiarów funkcjonalnych i objawowych: mobilność, samoopieka, zwykłe czynności, ból/dyskomfort oraz lęk/depresja. Dla każdego wymiaru pacjenci mogą wskazać swój stan zdrowia od poziomu 1 (bez problemu) do poziomów od 2 do 5 (od łagodnego do skrajnego problemu). Oceny dotykliwości z pięciu wymiarów zostały przeliczone na pojedynczą wartość wskaźnika opartego na populacji (wskaźnik EQ) znormalizowaną w dziewięciu krajach objętych badaniem, dla których dostępne były wartości wskaźnika. Wyższy wynik indeksu oznacza lepszy stan zdrowia. Pacjenci wypełnili również 20-centymetrową pionową wizualną skalę analogową (EQ-VAS) z oceną od zera („najgorszy stan zdrowia, jaki można sobie wyobrazić”) do 100 („najlepszy stan zdrowia, jaki można sobie wyobrazić”). Wcześniejszą (trójpoziomą) wersję instrumentu EQ-5D oceniono w badaniu pazopanibu w porównaniu z placebo oraz w badaniu NCT00083889 sunitynibu w porównaniu z interferonem.



4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Ze względu na zbyt dużą heterogeniczność włączonych badań w zakresie analizy bezpieczeństwa odstąpiono od przedstawiania statystyk. Częstość występowania poszczególnych analizowanych zdarzeń niepożądanych dla ocenianych interwencji w analizie wnioskodawcy przedstawiono w formie tabelarycznej.

Ze względu na brak wyszczególnionych wyników z zakresu bezpieczeństwa dla kabozantynibu w populacji pacjentów leczonych uprzednio min. 2 VEGFR odstąpiono od wyszczególniania wyników dla tej subpopulacji jedynie dla ramienia BSC.

W analizie uwzględniono dane z zakresu bezpieczeństwa dla ogólnej populacji.

W ramach niniejszej AWA przedstawiono w poniższej tabeli najczęstsze zdarzenia niepożądane, które pozwalały na dokonanie porównań.

Tabela 19. Zdarzenia niepożądane w grupie interwencyjnej badania METEOR - kabozantynib vs grupa kontrolna badania RECORD-1 - placebo (BSC)

AEs	Kabozantynib N=331		Placebo N=137	
	Wszystkie stopnie nasilenia n/N (%)	3.-4. stopień nasilenia n/N (%)	Wszystkie stopnie nasilenia n/N (%)	3.-4. stopień nasilenia n/N (%)
Biegunka	249/331 (75,2%)	43/331 (13,0%)	10/137 (7,3%)	0/137 (0,0%)
Zmęczenie	195/331 (58,9%)	36/331 (10,9%)	37/137 (27,0%)	5/137 (3,6%)
Nudności	173/331 (52,3%)	15/331 (4,5%)	26/137 (19,0%)	0/137 (0,0%)
Wymioty	113/331 (34,1%)	7/331 (2,1%)	17/137 (12,4%)	0/137 (0,0%)
Kaszel	68/331 (20,5%)	1/331 (0,3%)	22/137 (16,1%)	0/137 (0,0%)
Astenia	64/331 (19,3%)	15/331 (4,5%)	32/137 (23,4%)	6/137 (4,4%)
Anemia	61/331 (18,4%)	19/331 (5,7%)	103/137 (75,2%)	0/137 (0,0%)
Zgon związany z leczeniem	1/331 (0,3%)		4/137 (2,9%)	
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	40/331 (12,1%)		2/137 (1,5%)	

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Analiza wyników efektywności praktycznej

Procopio 2018

Badanie retrospektywne. Dane zebrano w 24 włoskich ośrodkach. Kabozantynib został wprowadzony decyzją lekarza między wrześniem a grudniem 2016 r. Kabozantynib w dawce 60 mg podawano doustnie raz na dobę. Dawki zmniejszono do 40 mg lub 20 mg u pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub niedopuszczalne stopnia 2.

96 pacjentów z mRCC, u których nastąpiła progresja po jednej lub większej liczbie wcześniejszych terapii ogólnoustrojowych.

Kabozantynib podawano jako leczenie drugiego rzutu u 28 (29%) pacjentów., jako trzecia linia u 18 (19%), pozostałych 50 (52%). otrzymywało kabozantynib w ramach kolejnych linii leczenia.

Częściową odpowiedź zaobserwowano w 35 przypadkach (36%), podczas gdy 33 (34%) pacjentów miało stabilną chorobę, a 28 (30%) chorobę postępującą. Mediana przeżycia bez progresji wyniosła 8,0 miesięcy. W momencie publikacji danych mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta.

W momencie przeprowadzania analizy zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia obserwowano u 35 (36%) pacjentów. Tylko 5 pacjentów przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych.

De Liano 2018

Badanie opisujące rzeczywiste doświadczenie w stosowaniu kabozantynibu z 7 ośrodków w Wielkiej Brytanii.

128 pacjentów z mRCC leczonych kabozantynibem, po nawrocie po co najmniej 1 wcześniejszym leczeniu systemowym. Pacjenci otrzymali medianę 3 poprzednich linii (2-6) terapii. Kabozantynib stosowano jako drugą linię u 56 (44%), trzecią linię u 38 (30%), czwartą linię u 24 (19%), piątą u 6 (5%) i szóstą linię u 4 (3%) pacjentów.

99 pacjentów oceniono pod kątem odpowiedzi radiologicznej: 31,3% uzyskało częściową odpowiedź, 31,3% stabilna choroba i 37,4% progresja choroby. Po medianie czasu obserwacji 6,0 miesięcy i 42 zdarzeniach (33%) mediana OS wyniosła 7,7 miesiąca (7,0; 8,4). Mediana PFS wyniosła 6,7 miesiąca (4,8; 8,6).

71 pacjentów (55%) miało zmniejszenie dawki, zdarzenia niepożądane G3/G4 zgłoszono w 46 przypadkach (36%), głównie zmęczenie (10%), biegunka (9%), zapalenie błony śluzowej (5%) i zespół dłoni i stóp (5%). 9 (7%) przerwało leczenie kabozantynibem z powodu toksyczności.

Santoni 2019

Wieloośrodkowe retrospektywne badanie w warunkach realnej praktyki, obejmujące 32 ośrodki na całym świecie.

Uwzględniono ogółem 237 pacjentów z potwierdzonym histologicznie RCC jasno- i niejasnokomórkowym, którzy otrzymywali kabozantynib jako leczenie drugiego lub trzeciego rzutu w leczeniu choroby z przerzutami. Większość pacjentów miała RCC jasnokomórkowy (182 pacjentów, 76,79%), natomiast 55 pacjentów (23,21%) RCC niejasnokomórkowy.

Mediana PFS i OS dla kabozantynibu wyniosła 7,76 miesiąca (95% CI 6,51; 10,88) i 11,57 miesiąca (95% CI 10,90; nie osiągnięto (NR)) jako leczenie drugiego rzutu, 11,38 miesiąca (95% CI 5,79 ; NR) i NR (95% CI 11,51; NR) jako leczenie trzeciego rzutu. Mediana TTSF i OS wyniosła odpowiednio 11,57 i 15,52 miesiąca w przypadku sekwencji kabozantynib-niwolumab i 25,64 miesiąca oraz NR w przypadku sekwencji niwolumab-kabozantynib. Różnica między tymi dwiema sekwencjami była istotna statystycznie tylko u pacjentów wysokiego ryzyka. Wyniki z wyszczególnieniem kategorii rokowniczych IMDC różnią się istotnie dla poszczególnych kategorii. W zakresie PFS dla kabozantynibu w drugiej linii leczenia mediana wynosi 11,28 miesiąca (95% CI 7,89; NR) w grupie korzystnej kategorii rokowniczej, 7,59 miesiąca (95% CI 5,52; NR), w grupie pośredniej kategorii rokowniczej i 7,13 miesięcy (95% CI 2,66; NR) w grupie niekorzystnej kategorii rokowniczej (p = 0,039). W zakresie OS dla kabozantynibu w drugiej linii leczenia mediana wynosi 12,53 miesiąca (95% CI 11,57; NR) w grupie korzystnej kategorii rokowniczej, 10,95 miesiąca (95% CI 9,11; NR), w grupie pośredniej kategorii rokowniczej i 11,05 miesięcy (95% CI 7,46; NR) w grupie niekorzystnej kategorii rokowniczej. W zakresie PFS dla kabozantynibu w trzeciej linii leczenia mediana wynosi 11,38 miesiąca (95% CI 4,24; NR) w grupie korzystnej kategorii

rokowniczej, 7,63 miesiąca (95% CI 5,56; NR), w grupie pośredniej kategorii rokowniczej i 5,75 miesięcy (95% CI 3,19; NR) w grupie niekorzystnej kategorii rokowniczej.

Peverelli 2019

Retrospektywne badanie dotyczące pacjentów leczonych kabozantynibem w ramach włoskiego programu dostępu do leczenia.

12 pacjentów z RCC i przerzutami do mózgu leczonych kabozantynibem w warunkach rzeczywistej praktyki. Pacjenci musieli mieć uprzednio przynajmniej 1 linię leczenia TKI (2 linia leczenia: 25%, ≥ 2 linii: 75%).

ORR wynosił 50%, a wskaźnik kontroli choroby 75%. Wszystkich 5 pacjentów leczonych jednocześnie ogólnoustrojowo i pod kątem przerzutów do mózgu uzyskało kontrolę objawów ze strony OUN, bez zwiększonej toksyczności. Mediana PFS i mediana OS wyniosły odpowiednio 5,8 i 8,8 miesiąca.

Wszelkie zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia wystąpiły u 92% pacjentów, zdarzenia niepożądane stopnia 3/4 wystąpiły u 36%. Najczęstsze działania niepożądane obejmowały nadciśnienie (33%), zmęczenie (24%), zwiększenie aktywności aminotransferaz (25%), niedoczynność tarczycy (16%) i toksyczność żołądkowo-jelitową (16%).

Bodnar 2019

Retrospektywne badanie dotyczące realnej praktyki obejmujące 4 ośrodki onkologiczne w Polsce.

115 pacjentów z mRCC, którzy byli leczeni co najmniej 1 poprzednim lekiem TKI, w tym 50% z przerzutami do kości, 10% z przerzutami do mózgu i 4,3% z RCC niejasnokomórkowym; 76% otrzymało minimum 2 linie terapii.

Częściową odpowiedź zaobserwowano u 19% pacjentów, podczas gdy 56% miało stabilną chorobę. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosła 12,5 miesiąca (95% CI, 9,2-14,2 miesiąca), przy 12-miesięcznym odsetku przeżycia całkowitego równym 70,4% (95% CI: 60,2% -78,5%).

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi 3. i 4. stopnia były zmęczenie (23%), zespół dłoniowo-podeszwowy (12%) i biegunka (10%). Tylko 4% pacjentów przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych i nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem.

Iacovelli 2019

Wieloośrodkowe badanie prospektywne z udziałem pacjentów z mRCC leczonych kabozantynibem. Badanie dotyczyło kardiotoxyczności związanej z leczeniem kabozantynibem

22 pacjentów z mRCC. Wyjściowo 9,1% miało zmniejszoną frakcję wyrzutową lewej komory (LVEF), ale żaden nie miał zaburzeń skurczowych lewej komory.

Po medianie obserwacji wynoszącej 14,3 miesiąca 18 pacjentów przeszło na leczenie kabozantynibem, a 11 zmarło. Mediana PFS wyniosła 6,1 miesiąca (95% CI, 2,4; 9,9), a mediana OS wyniosła 11,1 miesiąca (95% CI, 0,0; 22,2).

McElwee 2019

Retrospektywne, jednoośrodkowe badanie oparte na kartach pacjentów.

35 dorosłych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jeden cykl kabozantynibu z powodu mRCC w okresie dwóch lat. Większość pacjentów (n = 27) otrzymała co najmniej jedną wcześniejszą terapię mRCC, a 65% otrzymało dwa lub więcej, najczęściej niwolumab, ewerolimus i pazopanib.

Mediana czasu ekspozycji na kabozantynib u wszystkich pacjentów wyniosła 10,4 miesiąca. Analizy podgrup wykazały, że pacjenci wcześniej nieleczeni doświadczyli mediany czasu ekspozycji wynoszącego 12,1 miesiąca, podczas gdy wcześniej leczeni pacjenci doświadczyli mediany czasu ekspozycji wynoszącej 10,0 miesięcy. Ponad połowa (n = 19, 54,2%) badanych pacjentów przerwała leczenie z powodu progresji choroby, 12% (n = 4) przerwało z powodu niedopuszczalnych zdarzeń niepożądanych, a 3% (n = 1) pacjentów zostało utraconych z obserwacji. Pod koniec okresu badania 31% (n = 11) pacjentów kontynuowało leczenie kabozantynibem.

Prawie wszyscy pacjenci doświadczyli co najmniej jednego udokumentowanego zdarzenia niepożądanego. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi występującymi u > 5% pacjentów były zmęczenie, AE ze strony przewodu pokarmowego (np. biegunka), PPES, nadciśnienie, zapalenie transaminowe, anoreksja i leukopenia. Spośród pacjentów, którzy doświadczyli AE, 60% (n = 21) pacjentów wymagało co najmniej jednej modyfikacji dawki w odpowiedzi na zdarzenie.

Lemke 2018

Badanie retrospektywne dotyczące pacjentów z mccRCC leczonych kabozantynibem.

38 pacjentów z mccRCC leczonych kabozantynibem. 6 pacjentów (16%) otrzymało kabozantynib jako leczenie drugiego rzutu, 10 (26%) jako leczenie trzeciego rzutu i 22 (58%) jako leczenie czwartego rzutu lub następnych.

W momencie analizy 26 pacjentów przerwało leczenie. Dla 12 pacjentów pozostających na kabozantynibie mediana czasu trwania leczenia wyniosła 54,3 tygodni (zakres 26,6–68,9 tygodni). 1 (3%) pacjent miał CR, 11 pacjentów (29%) miało PR, 23 (60%) miało SD, a 3 (8%) miało PD jako najlepszą odpowiedź na kabozantynib.

Stukalin 2019

Badanie retrospektywne z 38 ośrodków obejmujące pacjentów z mRCC leczonych kabozantynibem lub niwolumabem po uprzednio stosowanej terapii pierwszej linii za pomocą VEGFR TKI. Kabozantynib zastosowano jako 2. linia leczenia u 53 pacjentów, zaś niwolumab zastosowano jako 2. linia leczenia u 225 pacjentów.

278 pacjentów; najczęściej stosowanymi lekami pierwszego rzutu były sunitynib (53% w grupie niwolumabu oraz 56% w grupie kabozantynibu) i pazopanib (37% w grupie niwolumabu oraz 40% w grupie kabozantynibu);

w wieku ≥ 70 lat było 29% pacjentów w grupie niwolumabu oraz 9% w grupie kabozantynibu ($p = 0,0033$); inne parametry wyjściowe nie były znacząco różne pomiędzy grupami.

Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w medianie przeżycia całkowitego (OS): 22,10 miesięcy dla ramienia niwolumabu vs 23,70 miesiąca dla ramienia kabozantynibu ($p = 0,61$). Czas do niepowodzenia leczenia (TTF) był również podobny w obu grupach: 6,90 miesiąca (95% CI: 4,60 ; 9,20) dla ramienia niwolumabu vs 7,39 miesiąca (95% CI: 5,52; 12,85) dla ramienia kabozantynibu ($p = 0,20$).

Gan 2020

Badanie retrospektywne, obejmujące pacjentów z mRCC, którzy byli leczeni kabozantynibem i stratyfikowani według grup ryzyka IMDC.

413 pacjentów (82,6% pacjentów z rakiem jasnokomórkowym i 17,4% pacjentów z niejasnokomórkowym). Mediana wieku: 57 lat. 63% pacjentów z wynikiem w skali Karnofsky'ego na poziomie > 80 ; 82,6% pacjentów miało wcześniejszą nefrektomię; 23,1%, 75,4% i 88,3% pacjentów otrzymało immunoterapię jako wcześniejszą linię leczenia, przed otrzymaniem kabozantynibu odpowiednio w 2 linii, 3 linii i 4 linii.

W przypadku pacjentów leczonych w pierwszej linii PD (L)1 w skojarzeniu lub monoterapią ($n = 31$) oraz w drugiej linii kabozantynibem współczynnik odpowiedzi na leczenie (ang. overall response rate) ORR wyniósł 20,8%; mediana czasu do niepowodzenia leczenia (ang. time to treatment failure) TTF wyniósł 5,4 miesiąca; mediana przeżycia całkowitego (ang. overall survival) OS wyniosła 17,4 miesiąca.

Wyniki z wyszczególnieniem kategorii rokowniczych IMDC korzystnej, pośredniej i niekorzystnej w przypadku mediana OS wyniosły odpowiednio 34,8 miesiąca (95% CI 5,52; NR), 18,0 miesiące (95% CI 12,3; 35,6) i 9,8 miesiące (95% CI 7,4; 20,8), $p = 0,0088$ dla 2 linii leczenia kabozantynibem; oraz 31,5 miesiąca (95% CI 23,6; 39,3), 20,5 miesiąca (95% CI 10,1; 21,8) i 6,9 miesiąca (95% CI 4,1; 10,9), $p = <0,0001$, dla 3 linii leczenia kabozantynibem.

Gross-Goupil 2020

Badanie retrospektywne z 26 ośrodków obejmujące pacjentów leczonych kabozantynibem po uprzednio stosowanych 2 VEGFR TKI, chyba że decyzja kliniczna dotyczyła drugiej linii. Kabozantynib zastosowano jako 2 linia, 3 linia i 4 lub późniejsza linia odpowiednio u 101 (25%), 137 (33%) i 172 (41%) pacjentów; 204 pacjentów (50%) uprzednio leczono niwolumabem.

410 pacjentów, mediana wieku = 63 lata; 85% pacjentów z rakiem jasnokomórkowym; 41% i 32% pacjentów należało do kategorii rokowniczej IMDC odpowiednio pośredniej i niekorzystnej, pacjenci z kategorią ECOG 1. (42%) lub 2. (30%); 229 (56%) pacjentów miało przerzuty do kości.

Mediana przeżycia całkowitego (OS) w populacji ogólnej przy redukcji dawki wynoszącej 57% wyniosła 14,4 miesiące (95% CI 12,4; 16,2); w populacji z przerzutami do kości oraz przy redukcji dawki 52,6% wyniosła 13,7 miesiąca (95% CI 11,4; 16,0) oraz w populacji uprzednio leczonej niwolumabem oraz redukcji dawki 61,8% wyniosła 15,4 miesiąca (95% CI 12,4; 17,4).

Albiges 2020

Badanie retrospektywne z 26 ośrodków, do którego kwalifikowani byli wszyscy pacjenci we Francji z mRCC, którzy otrzymali 1 dawkę kabozantynibu; kabozantynib zastosowano jako 1 linia, 2 linia, 3 linia i 4 lub późniejsza linia odpowiednio u 3 (1%), 101 (25%), 137 (33%) i 169 (41%) pacjentów.

410 pacjentów, mediana wieku = 63 lata; 86% pacjentów z rakiem jasnokomórkowym; 41% i 32% pacjentów należało do kategorii rokowniczej IMDC odpowiednio pośredniej i niekorzystnej, pacjenci z kategorią ECOG-PS 0-1. (61%) lub ≥ 2 . (39%).

Mediana czasu leczenia wynosiła 7,6 miesięcy; mediana przeżycia całkowitego (OS) w populacji ogólnej wyniosła 14,4 (95% CI 12,4; 16,2).

Wybrane informacje na podstawie ChPL Cabometyx

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstsze ciężkie działania niepożądane związane ze stosowaniem leku w populacji z RCC (występujące u $\geq 1\%$ pacjentów) to ból brzucha, biegunka, nudności, nadciśnienie tętnicze, zator, hiponatremia, zatorowość płucna, wymioty, odwodnienie, zmęczenie, astenia, zmniejszone łaknienie, zakrzepica żył głębokich, zawroty głowy, hipomagnezemia i erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (ang. PPES).

Najczęstsze działania niepożądane dowolnego stopnia (występujące u co najmniej 25% pacjentów) w populacji z RCC to biegunka, zmęczenie, nudności, zmniejszenie apetytu, PPES, nadciśnienie tętnicze, zmniejszenie masy ciała, wymioty, zaburzenia smaku, zaparcia i zwiększenie aktywności AspAT. Nadciśnienie tętnicze obserwowano częściej w populacji nieleczonych wcześniej pacjentów z 11 RCC (67%) w porównaniu z pacjentami z RCC, u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) (37%).

Najczęstsze poważne działania niepożądane związane ze stosowaniem leku w populacji HCC (występujące u $\geq 1\%$ pacjentów) to encefalopatia wątrobowa, astenia, zmęczenie, PPES, biegunka, hiponatremia, wymioty, ból brzucha i trombocytopenia.

Najczęstsze działania niepożądane o dowolnym nasileniu (występujące u co najmniej 25% pacjentów) w populacji z HCC to biegunka, zmniejszone łaknienie, PPES, zmęczenie, nudności, nadciśnienie tętnicze i wymioty.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania na podstawie ChPL Cabometyx

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, które na ogół występują wcześniej, obejmują hipokalcemię, hipokaliemię, małopłytkowość, nadciśnienie tętnicze, erytrodyzestezję dłoniowo-podeszwową (zespół ręka-stopą), białkomocz oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (ból brzucha, zapalenie błon śluzowych, zaparcie, biegunka, wymioty).

Wpływ na wątrobę

Wśród pacjentów leczonych kabozantynibem często obserwowano nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby (zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej [AlAT], aminotransferazy asparaginianowej [AspAT] i zwiększone stężenie bilirubiny). Przed rozpoczęciem terapii kabozantynibem zaleca się przeprowadzenie badań czynności wątroby (AlAT, AspAT i bilirubina) i 6 uważne monitorowanie tych parametrów w czasie leczenia. W przypadku pogorszenia się wyników tych badań, będącego prawdopodobnie konsekwencją leczenia kabozantynibem (tj. w sytuacji, gdy nie ma innej wyraźnej przyczyny), należy postępować zgodnie ze schematem modyfikacji dawkowania.

Kabozantynib eliminowany jest głównie drogą wątrobową. Należy uważnie monitorować ogólne bezpieczeństwo pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (klasa B w skali Childa-Pugh), leczonych kabozantynibem, częściej rozwijała się encefalopatia wątrobowa. Nie zaleca się stosowania produktu Cabometyx u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugh), ponieważ kabozantynib nie został przebadany w tej populacji i ekspozycja na lek w tej grupie pacjentów może być podwyższona.

Encefalopatia wątrobowa

W badaniu z udziałem pacjentów z HCC (CELESTIAL) występowanie encefalopatii wątrobowej obserwowano częściej u osób otrzymujących kabozantynib niż w grupie placebo. Stosowanie kabozantynibu jest związane z występowaniem biegunki, wymiotów, zmniejszonego łaknienia i zaburzeń elektrolitowych. U pacjentów z HCC z zaburzoną czynnością wątroby takie niezwiązane z wątrobą działanie leku może być czynnikiem

przyspieszającym rozwój encefalopatii wątrobowej. Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych encefalopatii wątrobowej.

Perforacje i przetoki

U pacjentów leczonych kabozantynibem obserwowano przypadki poważnych żołądkowo-jelitowych (GI) perforacji i przetok w obrębie przewodu pokarmowego, niekiedy zakończonych zgonem. Pacjenci z zapalną chorobą jelit (np. chorobą Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, zapaleniem otrzewnej, zapaleniem uchyłków lub zapaleniem wyrostka robaczkowego), pacjenci z nowotworowym naciekiem przewodu pokarmowego lub pacjenci z powikłaniami zabiegu chirurgicznego w obrębie przewodu pokarmowego (szczególnie związanymi z opóźnionym lub niepełnym wygojeniem) powinni przejść dokładną ocenę przed rozpoczęciem leczenia kabozantynibem, a następnie powinni być ściśle monitorowani w kierunku objawów perforacji i przetok, w tym ropni i posocznicy. Pacjenci z uporczywą lub nawracającą biegunką w okresie leczenia mogą być zagrożeni wystąpieniem przetoki odbytu. Należy przerwać leczenie kabozantynibem u pacjentów, u których wystąpi perforacja lub przetoka w obrębie przewodu pokarmowego, która nie poddaje się leczeniu.

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Biegunka, nudności/wymioty, zmniejszone łaknienie i zapalenie/ból jamy ustnej to najczęściej zgłaszane działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego. Należy szybko wdrożyć odpowiednie leczenie, w tym leczenie wspomagające za pomocą leków przeciwwymiotnych, przeciwbiegunkowych lub zobojętniających kwas żołądkowy, aby zapobiec odwodnieniu, zaburzeniom elektrolitowym i zmniejszeniu masy ciała. W przypadku utrzymujących się lub nawracających znaczących działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego należy rozważyć wstrzymanie podawania produktu, zmniejszenie dawki lub całkowite przerwanie leczenia kabozantynibem.

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

U pacjentów leczonych kabozantynibem zaobserwowano żyłne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, w tym przypadki zatorowości płuc oraz tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, niekiedy prowadzące do zgonu. Należy zachować ostrożność stosując kabozantynib u pacjentów z czynnikami ryzyka takich zdarzeń lub z takimi zdarzeniami w wywiadzie. W badaniu z udziałem pacjentów z HCC (CELESTIAL) obserwowano przypadki zakrzepicy żyły wrotnej, w tym jeden śmiertelny, wśród osób otrzymujących kabozantynib. Pacjenci z zajęciem żyły wrotnej w wywiadzie zdawali się być bardziej narażeni na rozwój zakrzepicy żyły wrotnej. Należy przerwać leczenie kabozantynibem u pacjentów, u których wystąpi ostry zawał mięśnia sercowego lub inne klinicznie istotne powikłanie zakrzepowo-zatorowe.

Krwotok

U pacjentów leczonych kabozantynibem zaobserwowano przypadki ciężkiego krwotoku, niekiedy prowadzącego do zgonu. Pacjenci z ciężkim krwawieniem w wywiadzie przed leczeniem, powinni przejść dokładną ocenę przed rozpoczęciem przyjmowania kabozantynibu. Nie należy podawać kabozantynibu pacjentom z ciężkim krwotokiem lub ryzykiem krwotoku. W badaniu z udziałem pacjentów z HCC (CELESTIAL) u osób otrzymujących kabozantynib częściej zgłaszano śmiertelne przypadki krwotoków niż w grupie placebo. Czynniki ryzyka niedysponującymi do wystąpienia ciężkiego krwotoku w populacji z zaawansowanym HCC mogą być naciekanie dużych naczyń krwionośnych przez nowotwór oraz obecność podstawowej /zasadniczej marskości wątroby, skutkującej żylakami przełyku, nadciśnieniem wrotnym i małopłytkowością. Z badania CELESTIAL wyłączono pacjentów przyjmujących jednocześnie leki przeciwzakrzepowe lub przeciwplatekcyjne. Pacjenci z nieleczonymi lub niecałkowicie wyleczonymi żylakami przełyku z występującym krwawieniem lub z dużym ryzykiem krwawienia także zostali wyłączeni z udziału w badaniu.

Tętniak i rozwarstwienie tętnicy

Stosowanie inhibitorów szlaku VEGF u pacjentów z nadciśnieniem lub bez nadciśnienia może sprzyjać tworzeniu tętniaka i (lub) rozwarstwieniu tętnicy. Przed rozpoczęciem stosowania kabozantynibu należy starannie rozważyć to ryzyko, zwłaszcza u pacjentów z takimi czynnikami ryzyka, jak nadciśnienie lub tętniak w wywiadzie.

Małopłytkowość

W badaniu z udziałem pacjentów z HCC (CELESTIAL) obserwowano przypadki małopłytkowości i zmniejszenia liczby płytek krwi. W czasie leczenia kabozantynibem należy kontrolować liczbę płytek krwi i odpowiednio dostosować dawkę w zależności od stopnia nasilenia małopłytkowości.

Powikłania związane z ranami

U pacjentów leczonych kabozantynibem zaobserwowano powikłania związane z ranami. W miarę możliwości leczenie kabozantynibem należy przerwać co najmniej 28 dni przed planowanym zabiegiem chirurgicznym, w tym operacją dentyścyczną lub inwazyjnym zabiegiem stomatologicznym. Decyzję o ponownym podjęciu leczenia kabozantynibem po zabiegu chirurgicznym należy podjąć w oparciu o kliniczną ocenę procesu gojenia się ran. Należy przerwać leczenie kabozantynibem u pacjentów z powikłaniami gojenia się ran, które wymagają interwencji medycznej.

Nadciśnienie tętnicze

U pacjentów leczonych kabozantynibem zaobserwowano przypadki nadciśnienia tętniczego. Ciśnienie krwi pacjenta powinno być prawidłowo kontrolowane przed rozpoczęciem leczenia kabozantynibem. Podczas leczenia kabozantynibem wszyscy pacjenci powinni być monitorowani w kierunku nadciśnienia oraz w miarę potrzeby leczeni z zastosowaniem standardowego leczenia przeciwnadciśnieniowego. W przypadku uporczywego nadciśnienia, utrzymującego się mimo zastosowania leków przeciwnadciśnieniowych, należy zmniejszyć dawkę kabozantynibu. Należy przerwać leczenie kabozantynibem, jeśli nadciśnienie jest ciężkie i utrzymuje się mimo zastosowanego leczenia przeciwnadciśnieniowego oraz zmniejszenia dawki kabozantynibu. Należy przerwać leczenie kabozantynibem w przypadku wystąpienia przełomu nadciśnieniowego.

Martwica kości

Podczas stosowania kabozantynibu obserwowano przypadki martwicy kości szczęki (ONJ, ang. osteonecrosis of the jaw). Badanie jamy ustnej należy wykonać przed rozpoczęciem stosowania kabozantynibu i okresowo podczas leczenia kabozantynibem. Pacjentów należy poinformować o zasadach higieny jamy ustnej. Jeśli to możliwe, leczenie kabozantynibem należy przerwać co najmniej 28 dni przed planowaną operacją dentyścyczną lub inwazyjnymi zabiegami stomatologicznymi. Należy zachować ostrożność u pacjentów otrzymujących środki związane z ONJ, takie jak bisfosfoniany. Należy przerwać leczenie kabozantynibem w przypadku wystąpienia ONJ.

Erytrodyzestezia dłoniowo-podeszwowa

U pacjentów leczonych kabozantynibem zaobserwowano przypadki erytrodyzestezi dłoniowopodeszwowej (PPES, zespół ręka-stopą). W razie ciężkiej PPES należy rozważyć tymczasowe przerwanie leczenia kabozantynibem. Leczenie kabozantynibem w zmniejszonej dawce można wznowić, gdy PPES ustąpi do stopnia 1.

Białkomocz

U pacjentów leczonych kabozantynibem zaobserwowano przypadki białkomoczu. W trakcie leczenia kabozantynibem należy regularnie monitorować zawartość białka w moczu. Należy przerwać leczenie kabozantynibem u pacjentów, u których wystąpi zespół nerczycowy.

Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii

U pacjentów leczonych kabozantynibem obserwowano przypadki zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES, ang. posterior reversible encephalopathy syndrome). Należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia tego zespołu u każdego pacjenta z obecnością wielu objawów, takich jak napady padaczkowe, ból głowy, zaburzenia widzenia, splątanie lub zaburzenia czynności psychicznych. U pacjentów z PRES należy przerwać leczenie kabozantynibem.

Wydłużenie odcinka QT

Kabozantynib należy ostrożnie stosować u pacjentów z wydłużeniem odcinka QT w wywiadzie, pacjentów, którzy przyjmują leki antyarytmiczne lub pacjentów z istotnymi współistniejącymi zaburzeniami krążenia, bradykardią lub zaburzeniem elektrolitów. Podczas przyjmowania kabozantynibu należy okresowo monitorować EKG oraz elektrolity w surowicy krwi (wapń, potas i magnez).

Nieprawidłowe wyniki badań biochemicznych

Stosowanie kabozantynibu powiązane ze zwiększoną częstością zaburzeń elektrolitowych (w tym hipo- i hiperkaliemii, hipomagnezemią, hipokalcemią, hiponatremią). Zaleca się monitorowanie parametrów biochemicznych w czasie leczenia kabozantynibem i wdrożenie odpowiedniej terapii zastępczej zgodnie ze standardową praktyką kliniczną, jeśli występuje taka konieczność. Przypadki encefalopatii wątrobowej

u pacjentów z HCC mogą być konsekwencją zaburzeń elektrolitowych. W przypadku utrzymujących się lub nawracających znaczących zaburzeń należy rozważyć wstrzymanie podawania produktu, zmniejszenie dawki lub całkowite przerwanie leczenia kabozantynibem.

Induktory i inhibitory izoenzymu

CYP3A4 Kabozantynib jest substratem CYP3A4. Jednoczesne podawanie kabozantynibu z silnym inhibitorem CYP3A4, ketokonazolem, powodowało zwiększenie ekspozycji na kabozantynib w osoczu. Należy zachować ostrożność podając kabozantynib ze środkami, które są silnymi inhibitorami CYP3A4. Jednoczesne podawanie kabozantynibu z silnym induktorem CYP3A4, ryfampicyną, powodowało zmniejszenie ekspozycji na kabozantynib w osoczu. W związku z tym należy unikać długotrwałego podawania środków o silnym działaniu indukującym CYP3A4 razem z kabozantynibem.

Substraty glikoproteiny P

Kabozantynib okazał się być inhibitorem ($IC_{50} = 7,0 \mu M$), ale nie substratem działania transportującego glikoproteiny P (P-gp) w dwukierunkowym układzie testowym z wykorzystaniem komórek MDR1-MDCK (komórki psiej nerki Madin-Darby'ego z przeniesionym genem MDR1). W związku z tym kabozantynib może powodować zwiększenie stężenia w osoczu podanych jednocześnie substratów P-gp. Należy pouczyć pacjentów o konieczności zachowania ostrożności w razie przyjmowania substratów P-gp (np. feksofenadyny, aliskirenu, ambrisentanu, eteksylanu dabigatranu, digoksyny, kolchicyny, marawiroku, pozakonazolu, ranolazyny, saksagliptyny, sitagliptyny, talinololu, tolwaptanu) podczas leczenia kabozantynibem.

Inhibitory białka MRP2

Podanie inhibitorów MRP2 może spowodować zwiększenie stężenia kabozantynibu w osoczu. Z tego względu należy starannie rozważyć możliwość jednoczesnego stosowania inhibitorów MRP2 (np. cyklosporyny, efawirenz, emtrycytabiny).

Ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Na dzień 13.01.2021 r. nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa, które nie zostałyby uwzględnione w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego Cabometyx (kabozantynib).

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę było określenie ekonomicznej zasadności rozszerzenia wskazania refundacyjnego preparatu Cabometyx (kabozantynib) o populację dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym i korzystnym rokowaniem według skali IMDC, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF) w 1. linii leczenia oraz niwolumabem w 2. linii leczenia.

Stosowanie kabozantynibu porównano z BSC w ramach analizy użyteczności kosztowej w dożywotnim horyzoncie czasowym (30-letnim) z perspektywy NFZ.

Model Markowa wnioskodawcy składa się ze stanów: przed progresją choroby, po progresji oraz stanu zgon.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Na podstawie

Uwzględnione koszty

Uwzględniono koszty substancji czynnych, podania, monitorowania, opieki paliatywnej oraz zdarzeń niepożądanych.

Użyteczności stanów zdrowia

W analizie podstawowej na podstawie badania METEOR.

Dyskontowanie

W analizie podstawowej 3,5% dla efektów, 5% dla kosztów.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 20. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	Kabozantynib	BSC
Koszt leczenia [zł]	[redacted] [redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted] [redacted]	
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]	
ICUR [zł/QALY]	[redacted] [redacted]	

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progowej, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, [redacted]

W związku z brakiem badania RCT dowodzącego wyższości kabozantynibu nad BSC w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**. Zgodnie z aktualnie obowiązującą interpretacją wykazanie wyższości w porównaniu pośrednim nie wypełnia warunku opisanego w art. 13. Należy jednak zaznaczyć, że w badaniu METEOR wykazano wyższość kabozantynibu nad ewerolimusem, a w badaniu RECORD-1 wyższość ewerolimusu nad BSC. Wnioskodawca zwraca ponadto uwagę, że nie ma możliwości przeprowadzenia porównania względem placebo, jeśli istnieje technologia o udowodnionej wyższej skuteczności.

Oszacowana przez analityków Agencji wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Cabometyx, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania BSC wynosi [redacted]

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości.

Analizy wrażliwości prawidłowe, wyniki stabilne. W analizie deterministycznej testowano m.in. parametry związane z użytecznościami, kosztami oraz różnym wyborem krzywych dla PFS i OS (łącznie 22 scenariusze). W żadnym ze scenariuszy nie doszło do zmiany wnioskowania.

⁹ 155 514 zł

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 21. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Należy zwrócić uwagę na różnice pomiędzy wnioskowaną populacją, a populacjami w odnalezionych badaniach klinicznych (patrz rozdział 4.1.4 <i>Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy</i>).
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	?	w ramach analizy klinicznej przeprowadzono przegląd systematyczny oraz porównanie pośrednie metodą Buchera. [redacted]
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	horyzont dożywności (30-letni)
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przedstawił zarówno probabilistyczną jak i deterministyczną analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Technika analityczna, typ i struktura modelu, wybór komparatorów oraz długość horyzontu czasowego prawidłowe.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Należy zwrócić uwagę na różnice pomiędzy wnioskowaną populacją, a populacjami w odnalezionych badaniach klinicznych (patrz rozdział 4.1.4 *Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy*), w szczególności niewielkim odsetkiem pacjentów po niepowodzeniu niwolumabu w badaniu METEOR oraz

brakiem takich pacjentów w badaniu RECORD-1. Wszystkie ograniczenia analizy klinicznej odnoszą się również do analizy ekonomicznej.

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono porównanie pośrednie metodą Buchera. Analiza ekonomiczna opiera się jednak na metaanalizie sieciowej, a wnioskodawca nie dostarczył dokumentu elektronicznego umożliwiającego jej powtórzenie. W przedstawionym pliku Excel znajdują się jedynie wyniki końcowe metaanalizy. Analitycy Agencji nie mogli sprawdzić poprawności obliczeniowej tej części analizy.

Pozostałe dane wejściowe prawidłowe. Nie zidentyfikowano ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca zadeklarował przeprowadzenie walidacji wewnętrznej. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

Wnioskodawca nie odnalazł badań obserwacyjnych pozwalających na walidację zewnętrzną.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała błędów obliczeniowych. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

Należy jednak pamiętać o braku możliwości weryfikacji przedstawionej metaanalizy sieciowej oraz ograniczeniach związanych z różnicami pomiędzy populacją wnioskowaną oraz uwzględnioną w badaniach.

5.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca odnalazł jedną analizę ekonomiczną Edwards 2018, która dotyczyła stosowania kabozantynibu w warunkach brytyjskich, jednakże w drugiej linii leczenia raka nerki.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie przyjętej przez wnioskodawcę metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet NFZ, wydania pozytywnej decyzji dotyczącej rozszerzenia wskazania refundacyjnego preparatu Cabometyx (kabozantynib) o populację dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym i korzystnym rokowaniem według skali IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium), po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF) w 1. linii leczenia oraz niwolumabem w 2. linii leczenia, tj. 3 linia leczenia.

Analiza z perspektywy NFZ w dwuletnim horyzoncie czasowym (od stycznia 2021 do grudnia 2022).

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Liczebność populacji



Zgodnie z danymi NFZ, w 2019 roku z leczenia niwolumabem (w ramach programu lekowego B.10) skorzystało 335 pacjentów. Nie wszyscy pacjenci, którzy otrzymają niwolumab w 2. linii, zakwalifikują się do leczenia kabozantynibem w 3. linii.

Udział w rynku



Koszty

Dane wejściowe w modelu dotyczące kosztów oraz ich zużycia sparametryzowano w oparciu o dane z modelu ekonomicznego. W analizie uwzględniono: koszty leków, koszty technologii opcjonalnych, koszty monitorowania leczenia, koszt opieki paliatywnej, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.



6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 22. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci, u których wnioskowana technologia może być zastosowana – Dotyczy pacjentów z RCC oraz pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym.	■	
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	■ ■	■ ■
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana – Dotyczy pacjentów leczonych w programie lekowym B.10, u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF)	■	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym (min-max)	■ ■	■ ■

Tabela 23. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy – wariant prawdopodobny [PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (■)		Perspektywa NFZ (■)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■

Tabela 24. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy – warianty skrajne [PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ ()		Perspektywa NFZ ()	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty inkrementalne w wariacie minimalnym				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne w wariacie maksymalnym				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 25. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	liczebność populacji docelowej została oszacowana na podstawie jednej opinii eksperta klinicznego, wykorzystanej w trakcie pracy nad raportem w ramach RDTL, będącego skróconą ścieżką oceny. Oszacowanie to obarczone jest niepewnością i może prowadzić do zaniżenia kosztu stosowania wnioskowanej technologii.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	dane dotyczące liczebności populacji stosującej niwolumab w drugiej linii, wskazują na możliwość niedoszacowania przez wnioskodawcę przyszłej refundacji wnioskowanego leku.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Deklarowana we wnioskach refundacyjnych wielkość dostaw Cabometyx 40 mg nie pokrywa zapotrzebowania oszacowanego przez wnioskodawcę w ramach BIA.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości (analizy scenariuszy).

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W ramach walidacji dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego analitycy Agencji zweryfikowali, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Sprawdzone również czy wartości wejściowe w arkuszu są zgodne z wartościami zawartymi w opisie BIA.

Analiza wnioskodawcy opiera się na opinii jednego eksperta klinicznego, którą zaczerpnięto z opracowania AOTMiT dot. RDTL. Należy jednak podkreślić, że w ocenie RDTL stosowana jest uproszczona ścieżka weryfikacji. Wnioski wyciągane na podstawie tych danych są obciążone niepewnością i istnieje ryzyko niedoszacowania kosztów stosowania wnioskowanej technologii.

W analizie wrażliwości nie zostały przetestowane alternatywne założenia dotyczące podanej przez eksperta klinicznego liczebności populacji kwalifikującej się do 3. linii leczenia niezależnie od rokowania (200 pacjentów), dlatego ryzyko niedoszacowania liczby pacjentów korzystających z wnioskowanej terapii w scenariuszu nowym jest wysokie.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości nie testowano innych parametrów niż liczebność populacji docelowej. Założenia dotyczące udziałów w rynku nie zostały przetestowane w analizie wrażliwości, jednak przyjęcie innych wartości udziału w rynku może spowodować jedynie zmniejszenie kosztu stosowania wnioskowanej substancji (wnioskodawca przyjął wariant konserwatywny).

Wyniki analiz wrażliwości są tożsame z wariantem minimalnym i maksymalnym.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W analizie wpływu na budżet oszacowano, że objęcie refundacją produktu leczniczego Cabometyx spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego. W związku z tym, zgodnie z wymogami art. 25 pkt 14 lit. c ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, w uzupełnieniu analizy wpływu na budżet wykonano analizę racjonalizacyjną.

W przeprowadzonej analizie racjonalizacyjnej przedstawiono rozwiązania, których wprowadzenie pozwoli na osiągnięcie znacznych oszczędności w budżecie płatnika publicznego. Oszczędności wykazane w analizie umożliwią pokrycie kosztów związanych z rozpoczęciem finansowania technologii wnioskowanej.

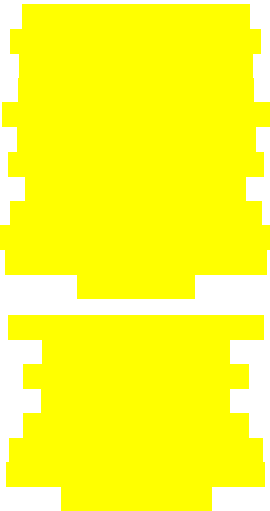




8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Dwóch ekspertów zgłosiło uwagi do zapisów programu lekowego. Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 27. Uwagi do proponowanych zapisów programu lekowego, opinie ankietowanych ekspertów

Część programu	prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	dr Wiesław Bał Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	dr Michał Wiśniewski Konsultant wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	dr Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
Kryteria kwalifikacji	Nie zgłaszam zastrzeżeń	Wnioskuje o usunięcie z kryteriów kwalifikacji (zarówno do 2. jak i 3. linii) grup rokowania – w żadnym z dostępnych zaleceń (ESMO, NCCN) nie ma takiego obwarowania. Zapis jest kuriozalny.	Proponuję w pkt. 15 zamiast konkretnych wartości, wpisać formułę o zadowalającej wydolności narządowej, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego	BRAK
Badania przy kwalifikacji do leczenia	Nie zgłaszam zastrzeżeń	Bez uwag	Bez uwag	BRAK
Monitorowanie skuteczności leczenia	Nie zgłaszam zastrzeżeń	Bez uwag	Proponuję usunąć badanie EKG z monitorowania skuteczności leczenia, ponieważ EKG nie służy do oceny skuteczności terapii	BRAK
Specjalne ostrzeżenia i środki dotyczące stosowania leku	Nie zgłaszam zastrzeżeń	Bez uwag	Bez uwag	BRAK
Czas leczenia w programie	Nie zgłaszam zastrzeżeń	Bez uwag	Bez uwag	BRAK
Kryteria wyłączenia	Nie zgłaszam zastrzeżeń	Bez uwag		BRAK

Uwagi analityków Agencji

Kryteria kwalifikacji:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Cabometyx (kabozantynib) we wskazaniu leczenia raka nerki - III linia leczenia przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <https://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <https://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <https://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <https://www.cadth.ca/> oraz <https://www.pcodr.ca>
- Francja – <https://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <https://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <https://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <https://www.pharmac.health.nz>
- Rumunia - <https://www.anm.ro/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 11.01.2021 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Cabometyx, cabozantinib, renal cell carcinoma (lub inna w zależności od wersji językowej).

Na wymienionych powyżej stronach agencji nie odnaleziono żadnych rekomendacji odnoszących się do kabozantynibu (Cabometyx) stosowanego w 3. linii w populacji dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym i korzystnym rokowaniem według skali IMDC, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF) w 1. linii leczenia oraz niwolumabu w 2. linii leczenia, tj. 3. linia leczenia.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 28. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Dostępność w obrocie	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	■	■	■	■
Belgia	■	■	■	■
Bułgaria	■	■	■	■
Chorwacja	■	■	■	■
Cypr	■	■	■	■
Czechy	■	■	■	■
Dania	■	■	■	■
Estonia	■	■	■	■
Finlandia	■	■	■	■
Francja	■	■	■	■
Grecja	■	■	■	■
Hiszpania	■	■	■	■
Holandia	■	■	■	■
Irlandia	■	■	■	■
Islandia	■	■	■	■
Liechtenstein	■	■	■	■
Litwa	■	■	■	■
Luksemburg	■	■	■	■
Łotwa	■	■	■	■
Malta	■	■	■	■
Niemcy	■	■	■	■

Państwo	Dostępność w obrocie	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Norwegia	■	■	■	■
Portugalia	■	■	■	■
Rumunia	■	■	■	■
Słowacja	■	■	■	■
Słowenia	■	■	■	■
Szwajcaria	■	■	■	■
Szwecja	■	■	■	■
Węgry	■	■	■	■
Wielka Brytania	■	■	■	■
Włochy	■	■	■	■

■

■

■

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 24 listopada 2020 r., znaki: PLR.4500.294.2020.12.MO, PLR.4500.295.2020.12.MO, PLR.4500.296.2020.12.MO (data wpływu do AOTMiT 24.11.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Cabometyx (kabozantynib), tabletki powlekane, 20 mg, 30, tabl., kod EAN: 03582186003947,
- Cabometyx (kabozantynib), tabletki powlekane, 40 mg, 30, tabl., kod EAN: 03582186003954,
- Cabometyx (kabozantynib), tabletki powlekane, 60 mg, 30, tabl., kod EAN: 03582186003961.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 14 grudnia 2020 r., znak OT.4331.47.2020.MKS.9. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Zaktualizowane analizy zostały przekazane Agencji w dniu 4 stycznia 2021 r. pismem znak PLR.4500.295.2020.14.MK z dnia 3 stycznia 2021 r.

Problem zdrowotny

ICD-10: C64 – Nowotwór złośliwy nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej

Rak nerki, czyli rak nerkowokomórkowy jest nowotworem złośliwym wywodzącym się w większości przypadków z nabłonka cewek krętych bliższych, a bardzo rzadko z innych struktur nerki. Dawniej nazywany guzem Grawitza lub nadnerczakiem, jest najczęstszym nowotworem złośliwym nerek, stanowiąc 90% zmian złośliwych dotyczących tego narządu. Histologicznie około 80% guzów to rak jasnokomórkowy.

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

Rak nerkowokomórkowy stanowi 2-3% nowotworów złośliwych. Jego największą częstość odnotowuje się w Europie Zachodniej i w Stanach Zjednoczonych. Wśród chorych dominują mężczyźni, a szczyt zachorowań obserwuje się między 60. a 70. rokiem życia.

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

Stopień ryzyka niepomyślnego rokowania ustala się wg skali MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center). Skala MSKCC uwzględnia 5 czynników złego rokowania. Skala IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium) jest modyfikacją skali MSKCC i obejmuje ocenę 6 parametrów.

W zależności od uzyskanego wyniku pacjenci są klasyfikowani do jednej spośród 3 grup rokowniczych: korzystnego, pośredniego oraz niekorzystnego rokowania.

Alternatywne technologie medyczne

Obecnie w Polsce chorzy z rozpoznaną ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego mogą być leczeni w ramach programu lekowego B.10. (leczenie raka nerki (ICD-10 C.64)) refundowany jest jeden produkt leczniczy zawierający aksytynibem, kabozantynibem, ewerolimusem, niwolumabem, pazopanibem, sorafenibem, sunitynibem oraz temsytrolimusem.

Odnalezione wytyczne kliniczne zalecają wykorzystanie kabozantynibu w III lub II linii leczenia w zależności od terapii stosowanych wcześniej. ESMO przedstawiło 4 warianty terapii stosowanej w III linii leczenia. U pacjentów leczonych uprzednio jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej oraz niwolumabem, rekomendowane jest zastosowanie kabozantynibu, jeśli jest on dostępny. AHS, dla korzystnego ryzyka według IMDC, zaleca stosowanie kabozantynibu w ramach III linii leczenia, po ówczesnym stosowaniu inhibitorów kinazy tyrozynowej

oraz niwolumabu. W przypadku pośredniego lub niekorzystnego ryzyka rekomenduje się zastosowanie kabozantynibu lub aksytynibu po zastosowaniu innych inhibitorów kinazy tyrozynowych.

Towarzystwo Kidney Cancer Canada przedstawia możliwość wykorzystania inhibitorów kinazy tyrozynowej, w tym kabozantynibu w III linii leczenia w przypadku pacjentów, u których terapia inhibitorami VEGF i inhibitorami immunologicznymi punktu kontrolnego nie powiodła się (nastąpiła progresja lub brak tolerancji pacjenta na terapię), lecz podkreśla fakt braku dostępu do dowodów pozwalających wybrać preferowaną opcję leczenia

Uwzględniając praktykę kliniczną leczenia raka nerki w trzeciej linii leczenia, za podstawowy komparator dla leku Cabometyx w niniejszej analizie należy uznać BSC.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Opracowania wtórne

• Edwards 2018

- Wykazano, że kabozantynib charakteryzuje się dłuższym PFS niż ewerolimus (HR 0,51; 95% CrI: 0,41; 0,63), obie terapie są skuteczniejsze niż placebo. Kabozantynib wiąże się z dłuższym czasem przeżycia całkowitego w porównaniu z ewerolimusem (HR 0,66; 95% CrI: 0,53; 0,82).
- Wnioski: dowody z RCT sugerują, że kabozantynib może być najbardziej skuteczny pod względem PFS i OS. Kolejnym lekiem pod względem skuteczności jest niwolumab. Wszystkie terapie wydają się opóźniać postęp choroby i przedłużać przeżycie w porównaniu z brakiem leczenia aktywnego - placebo, chociaż wykazano niejednorodność wyników.

• Amzal 2017

- Model logarytmiczny efektów stałych wykazał najlepsze dopasowanie danych zarówno dla PFS, jak i OS. W metaanalizie wykazano, że pacjenci przyjmujący kabozantynib mieli większe prawdopodobieństwo dłuższego PFS i OS niż pacjenci stosujący komparatory. Przewaga przeżycia w przypadku kabozantynibu wzrosła z czasem w przypadku OS. W przypadku PFS przewaga w zakresie przeżycia osiągnęła maksimum pod koniec 1. roku leczenia, a następnie zmniejszyła się wraz z upływem czasu do zera.
- Wyniki analizy sieciowej: kabozantynib vs placebo: OS: HR 0,4 (95% CrI: 0,14; 1,09); PFS: HR 0,15 (95% CrI: 0,11; 0,22).
- Wnioski: we wszystkich pięciu rodzinach dystrybucji kabozantynib wykazywał przewagę korzyści od wszystkich jego komparatorów z większym prawdopodobieństwem dłuższego PFS i OS w analizowanym okresie 3 lat, z wyjątkiem modelu Gomperta, w którym niwolumab był preferowany po 24 miesiącach.

Badania pierwotne: METEOR, RECORD-1

Wyniki analizy skuteczności pochodzą z przeprowadzonego przez wnioskodawcę porównania pośredniego metodą Buchera, w odpowiednich miarach względnych, w związku z tym, w AWA zamieszczono omówienie wyników takiego porównania.

Przeżycie wolne od progresji było oceniane w badaniach METEOR i RECORD-1 na dwa sposoby, oceny dokonywali sami badacze oraz niezależny komitet radiologiczny. Wynik porównania pośredniego z uwzględnieniem oceny dokonanej przez niezależny komitet radiologiczny wyniósł 0,17 (0,12; 0,24) z kolei w ocenie badaczy wyniósł 0,17 (0,13; 0,24). Ze względu na zakładaną metodologię stratyfikacji pacjentów pod względem grupy rokowniczej MSKCC przeprowadzono porównanie pośrednie dla PFS w subpopulacji pacjentów z korzystną kategorią rokowniczą, warto zauważyć że przedmiotowy wniosek dotyczy leczenia w 3. linii pacjentów z korzystnym rokowaniem według skali IMDC, jest to skala będąca modyfikacją skali MSKCC. Wynik porównania pośredniego wyniósł 0,16 (0,09; 0,28).

Przeżycie całkowite pacjentów w badaniach zostało zaraportowane w jednoznaczny sposób z tym, że dla badania RECORD-1 uwzględniono dane przed nałożeniem korekty przejścia pacjentów z grupy placebo na leczenie ewerolimusem oraz po matematycznej korekcie wyników przedstawionej w jednej z publikacji. Wynik porównania pośredniego wyniósł 0,61 (0,43; 0,86) dla zestawienia wyniku badania METEOR z wynikiem wiodącym badania RECORD-1 bez korekty oraz 0,42 (0,15; 1,17) dla zestawienia wyniku badania METEOR ze skorygowanym wynikiem badania RECORD-1.

Odpowiedź na leczenie była raportowana spójnie w badaniach METEOR i RECORD-1. Nie odnotowano żadnych przypadków całkowitej odpowiedzi na leczenie, wobec czego wyniki dla wskaźnika odpowiedzi na leczenie są równe statystykom podawanym dla częściowej odpowiedzi na leczenie. Wynik porównania pośredniego wyniósł 33,44 (1,73; 648,41).

Stabilizację choroby osiągnięto u przeważającego odsetka pacjentów uczestniczących w badaniach, wskutek porównania pośredniego kabozantynibu z placebo poprzez wspólny komparator, tj. ewerolimus, w zakresie odsetka pacjentów osiągających stabilizację choroby odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących kabozantynib w odniesieniu do placebo, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wynik porównania pośredniego wyniósł 4,18 (2,44; 7,16).

Progresja choroby jako ostatni wskaźnik odpowiedzi na leczenie najczęściej wystąpiła w grupie bez aktywnego leczenia, co jest spodziewanym efektem. Wynik porównania pośredniego dla tego punktu końcowego wyniósł 0,11 (0,06; 0,21).

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie ogólnego wyniku uzyskanego w kwestionariuszu głównym, jak i wyników uzyskanych w poszczególnych podskalach, wyjątek stanowi element dotyczący skutków ubocznych stosowanego leczenia, w zakresie którego uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść pacjentów stosujących ewerolimus.

Na początku badania, średnia wartość Indexu EQ wynosiła 0,8200 dla pacjentów z grupy kabozantynibu oraz 0,8270 dla pacjentów z grupy ewerolimus. Index EQ oraz EQ VAS, oceniane w poszczególnych punktach czasowych, na ogół nie wykazywały istotnych statystycznie różnic pomiędzy kabozantynibem a ewerolimusem

Wyniki były zgodne z publikacją Cella 2018 zweryfikowaną przez analityków Agencji.

Analiza bezpieczeństwa

Ze względu na zbyt dużą heterogeniczność włączonych badań w zakresie analizy bezpieczeństwa odstąpiono od przedstawiania statystyk. Częstość występowania poszczególnych analizowanych zdarzeń niepożądanych dla ocenianych interwencji w analizie wnioskodawcy przedstawiono w formie tabelarycznej.

Ze względu na brak wyszczególnionych wyników z zakresu bezpieczeństwa dla kabozantynibu w populacji pacjentów leczonych uprzednio min. 2 VEGFR odstąpiono od wyszczególniania wyników dla tej subpopulacji jedynie dla ramienia BSC.

Do najczęstszych zaraportowanych w badaniu działań niepożądanych kabozantynibu należą m.in.: biegunka (75,2%), zmęczenie (58,9%), nudności (52,3%), wymioty (34,1%), kaszel (20,5%), astenia (19,3%), anemia (18,4%). Odnotowano jeden gon związany z leczeniem.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa



W związku z brakiem badania RCT dowodzącego wyższości kabozantynibu nad BSC w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**. Zgodnie z aktualnie obowiązującą interpretacją wykazanie wyższości w porównaniu pośrednim nie wypełnia warunku opisanego w art. 13. Należy jednak zaznaczyć, że w badaniu METEOR wykazano wyższość kabozantynibu nad ewerolimusem, a w badaniu RECORD-1 wyższość ewerolimus nad BSC. Wnioskodawca zwraca ponadto uwagę, że nie ma możliwości przeprowadzenia porównania względem placebo, jeśli istnieje technologia o udowodnionej wyższej skuteczności.



¹⁰ 155 514 zł

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Cabometyx spowoduje [redacted] NFZ w wariancie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) [redacted]

Analiza wnioskodawcy opiera się na opinii jednego eksperta klinicznego, którą zaczerpnięto z opracowania AOTMiT dot. RDTL. Należy jednak podkreślić, że w ocenie RDTL stosowana jest uproszczona ścieżka weryfikacji. Wnioski wyciągane na podstawie tych danych są obciążone niepewnością i istnieje ryzyko niedoszacowania kosztów stosowania wnioskowanej technologii.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych rekomendacji odnoszących się do kabozantynibu (Cabometyx) stosowanego w 3. linii w populacji dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym i korzystnym rokowaniem według skali IMDC, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF) w 1. linii leczenia oraz niwolumabem w 2. linii leczenia, tj. 3. linia leczenia.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem aktualizacji przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

1. Wnioskodawca nie przedstawił badania RCT dowodzącego wyższości wnioskowanej technologii nad refundowanymi technologiami opcjonalnymi. Brak jednak odpowiednich oszacowań wymaganych w przypadku zachodzenia okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji (§ 5. ust. 6 pkt 1-3 Rozporządzenia – (...) *analiza ekonomiczna zawiera: (1.) oszacowanie kosztu stosowania wnioskowanej technologii; (2.) oszacowanie współczynnika wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych; (3.) kalkulację urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt 2.*)

Zgodnie z aktualną interpretacją przedstawienie porównania pośredniego dowodzącego wyższości, nie jest wystarczające do wypełnienia wymagań opisanych we wspomnianym artykule. Należy jednak zaznaczyć, że w badaniu METEOR wykazano wyższość kabozantynibu nad ewerolimusem, a w badaniu RECORD-1 wyższość ewerolimusu nad BSC. Wnioskodawca zwraca ponadto uwagę, że nie ma możliwości przeprowadzenia porównania względem placebo, jeśli istnieje technologia o udowodnionej wyższej skuteczności.

2. Analiza podstawowa nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6, tj. brak możliwości powtórzenia obliczeń przedstawionego porównania pośredniego (§ 5. ust.2 pkt 7 Rozporządzenia – (...) *analiza podstawowa zawiera: dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich oszacowań i kalkulacji, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie oszacowań i kalkulacji po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii*).

Analiza ekonomiczna opiera się na metaanalizie sieciowej, a wnioskodawca nie dostarczył dokumentu elektronicznego umożliwiającego jej powtórzenie. W przedstawionym pliku Excel znajdują się jedynie wyniki końcowe metaanalizy. Analitycy Agencji nie mogli sprawdzić poprawności obliczeniowej tej części analizy.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Ostatecznie zweryfikowane analizy były zgodne z aktualnymi wytycznymi AOTMiT.

Należy jednak zwrócić uwagę na niespójność analiz wnioskodawcy – w ramach analizy klinicznej przeprowadzono porównanie pośrednie metodą Buchera, natomiast analiza ekonomiczna opiera się na metaanalizie sieciowej.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Albiges 2020** Albiges L, Fléchon A, Chevreau C, Topart D, Gravis G, Oudard S, Tourani JM, Geoffrois L, Meriaux E, Thiery-Vuillemin A, Barthélémy P, Ladoire S, Laguerre B, Perrot V, Billard A, Escudier B, Gross-Goupil M. Real-world evidence of cabozantinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: Results from the CABOREAL Early Access Program. *Eur J Cancer*. 2021 Jan;142:102-111. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.09.030>. Epub 2020 Nov 27. PMID: 33253997.
- Amzal 2017** Amzal B, Fu S, Meng J, Lister J, Karcher H. Cabozantinib versus everolimus, nivolumab, axitinib, sorafenib and best supportive care: A network meta-analysis of progression-free survival and overall survival in second line treatment of advanced renal cell carcinoma. *PLoS One*. 2017 Sep 8;12(9):e0184423. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184423>. PMID: 28886175; PMCID: PMC5590935.
- Beaumont 2011** Beaumont JL, Butt Z, Baladi J, Motzer RJ, Haas T, Hollaender N, Kay A, Cella D. Patient-reported outcomes in a phase iii study of everolimus versus placebo in patients with metastatic carcinoma of the kidney that has progressed on vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor therapy. *Oncologist*. 2011;16(5):632-40. doi: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2010-0299>. Epub 2011 Apr 1. PMID: 21459902; PMCID: PMC3228193.
- Bodnar 2019** Bodnar L, Kopczyńska A, Żolnierek J, Wieczorek-Rutkowska M, Chrom P, Tomczak P. Real-world Experience of Cabozantinib as Second- or Subsequent Line Treatment in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: Data From the Polish Managed Access Program. *Clin Genitourin Cancer*. 2019 Jun;17(3):e556-e564. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2019.02.002>. Epub 2019 Feb 20. PMID: 30987807.
- Calvo 2012** Calvo E, Escudier B, Motzer RJ, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, Grünwald V, Thompson JA, Ravaud A, Kim D, Panneerselvam A, Anak O, Figlin RA. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma: Subgroup analysis of patients with 1 or 2 previous vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapies enrolled in the phase III RECORD-1 study. *Eur J Cancer*. 2012 Feb;48(3):333-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.11.027>. Epub 2011 Dec 30. PMID: 22209391.
- Cella 2018** Cella D, Escudier B, Tannir NM, Powles T, Donskov F, Peltola K, Schmidinger M, Heng DYC, Mainwaring PN, Hammers HJ, Lee JL, Roth BJ, Marteau F, Williams P, Baer J, Mangeshkar M, Scheffold C, Hutson TE, Pal S, Motzer RJ, Choueiri TK. Quality of Life Outcomes for Cabozantinib Versus Everolimus in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: METEOR Phase III Randomized Trial. *J Clin Oncol*. 2018 Mar 10;36(8):757-764. Epub 2018 Jan 29. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.2170>. PMID: 29377755; PMCID: PMC6804841.
- Choueiri 2015** Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Mainwaring PN, Rini BI, Donskov F, Hammers H, Hutson TE, Lee JL, Peltola K, Roth BJ, Bjarnason GA, Géczi L, Keam B, Maroto P, Heng DY, Schmidinger M, Kantoff PW, Borgman-Hagey A, Hessel C, Scheffold C, Schwab GM, Tannir NM, Motzer RJ; METEOR Investigators. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2015 Nov 5;373(19):1814-23. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1510016>. Epub 2015 Sep 25. PMID: 26406150; PMCID: PMC5024539.
- Choueiri 2016** Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Tannir NM, Mainwaring PN, Rini BI, Hammers HJ, Donskov F, Roth BJ, Peltola K, Lee JL, Heng DYC, Schmidinger M, Agarwal N, Sternberg CN, McDermott DF, Aftab DT, Hessel C, Scheffold C, Schwab G, Hutson TE, Pal S, Motzer RJ; METEOR investigators. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Jul;17(7):917-927. doi: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30107-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30107-3). Epub 2016 Jun 5. PMID: 27279544.
- De Liano 2018** De Liano A.G., Venugopal B., Fife K., Khasti L., Symeonides S.N., Pettinger C., et al (2018). Cabozantinib in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Real world experience from the UK. *Journal of Clinical Oncology*, 36, no pagination. https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.e16578

- Edwards 2018** Edwards SJ, Wakefield V, Cain P, Karner C, Kew K, Bacelar M, Masento N, Salih F. Axitinib, cabozantinib, everolimus, nivolumab, sunitinib and best supportive care in previously treated renal cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2018 Jan;22(6):1-278. doi: <https://doi.org/10.3310/hta22060>. PMID: 29393024; PMCID: PMC5817410.
- Gan 2020** Gan C.L., Dudani S., Wells C., Donskov F., Pal S.K., Dizman N., et al (2020). Cabozantinib real-world effectiveness in the first through fourth-line settings for the treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Results from the International mRCC Database Consortium (IMDC). *Journal of Clinical Oncology*, 38, no pagination. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.6_suppl.639
- Gross-Goupil 2020** Gross-Goupil M., Flechon A., Chevreau C., Topart D., Gravis G., Oudard S., et al (2020). Real-world data of cabozantinib in patients with VEGF-refractory metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Results from the French Early Access Program (CABOREAL). *Journal of Clinical Oncology*, 38, no pagination. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.6_suppl.683
- Iacovelli 2019** Iacovelli R, Ciccarese C, Fornarini G, Massari F, Bimbatti D, Mosillo C, Rebuzzi SE, Di Nunno V, Grassi M, Fantinel E, Ardizzoni A, Tortora G. Cabozantinib-related cardiotoxicity: a prospective analysis in a real-world cohort of metastatic renal cell carcinoma patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2019 Jun;85(6):1283-1289. doi: <https://doi.org/10.1111/bcp.13895>. Epub 2019 Mar 31. PMID: 30740760; PMCID: PMC6533423.
- Korhonen 2012** Korhonen P, Zuber E, Branson M, Hollaender N, Yateman N, Katiskalahti T, Lebwohl D, Haas T. Correcting overall survival for the impact of crossover via a rank-preserving structural failure time (RPSFT) model in the RECORD-1 trial of everolimus in metastatic renal-cell carcinoma. *J Biopharm Stat.* 2012;22(6):1258-71. doi: <https://doi.org/10.1080/10543406.2011.592233>. PMID: 23075021.
- Lemke 2018** Lemke EA, Shah AY, Campbell M, Tannir NM. Real-World Experience With Cabozantinib in Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma: A Retrospective Analysis. *J Adv Pract Oncol.* 2019 May-Jun;10(4):333-339. doi: <https://doi.org/10.6004/jadpro.2019.10.4.2>. Epub 2019 Mar 1. PMID: 33343982; PMCID: PMC7520741.
- Mainwaring 2017** Mainwaring P., Powles T., Escudier B.J., Tannir N.M., Rini B.I., Hammers H.J., et al (2017). Overall survival (OS) in meteor, a randomised phase III trial of cabozantinib versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma (RCC). *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*, 13, 109. <https://doi.org/10.1111/ajco.12799>
- McElwee 2019** McElwee JH, Gourdin TS, Mikoll J, Weeda E, Sion AM. Cabozantinib use in metastatic renal cell carcinoma patients in clinical practice: Evaluation of dosing patterns, tolerability, and outcomes compared to clinical trials. *J Oncol Pharm Pract.* 2020 Jun;26(4):861-865. doi: <https://doi.org/10.1177/1078155219875509>. Epub 2019 Sep 29. PMID: 31566113.
- Motzer 2008** Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, Grünwald V, Thompson JA, Figlin RA, Hollaender N, Urbanowitz G, Berg WJ, Kay A, Lebwohl D, Ravaud A; RECORD-1 Study Group. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet.* 2008 Aug 9;372(9637):449-56. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61039-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61039-9). Epub 2008 Jul 22. PMID: 18653228.
- Motzer 2010** Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, Grünwald V, Thompson JA, Figlin RA, Hollaender N, Kay A, Ravaud A; RECORD-1 Study Group. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. *Cancer.* 2010 Sep 15;116(18):4256-65. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.25219>. PMID: 20549832.
- Motzer 2018** Motzer RJ, Escudier B, Powles T, Scheffold C, Choueiri TK. Long-term follow-up of overall survival for cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. *Br J Cancer.* 2018 May;118(9):1176-1178. doi: <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0061-6>. Epub 2018 Mar 26. PMID: 29576624; PMCID: PMC5943250.
- Osanto 2018** Osanto S, van der Hulle T. Cabozantinib in the treatment of advanced renal cell carcinoma in adults following prior vascular endothelial growth factor targeted therapy: clinical trial evidence and experience. *Ther Adv Urol.* 2018 Jan 9;10(3):109-123 PMID: 29662541. doi: <https://doi.org/10.1177/1756287217748867>.; PMCID: PMC5896860.

- Peverelli 2019** Peverelli G, Raimondi A, Ratta R, Verzoni E, Bregni M, Cortesi E, Carteni G, Fornarini G, Facchini G, Buti S, Galli L, Tucci M, Prisciandaro M, Procopio G. Cabozantinib in Renal Cell Carcinoma With Brain Metastases: Safety and Efficacy in a Real-World Population. *Clin Genitourin Cancer*. 2019 Aug;17(4):291-298. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2019.05.002>. Epub 2019 May 13. PMID: 31178240.
- Porta 2012** Porta C, Calvo E, Climent MA, Vaishampayan U, Osanto S, Ravaud A, Bracarda S, Hutson TE, Escudier B, Grünwald V, Kim D, Panneerselvam A, Anak O, Motzer RJ. Efficacy and safety of everolimus in elderly patients with metastatic renal cell carcinoma: an exploratory analysis of the outcomes of elderly patients in the RECORD-1 Trial. *Eur Urol*. 2012 Apr;61(4):826-33. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.12.057>. Epub 2012 Jan 5. PMID: 22297244; PMCID: PMC4142675.
- Procopio 2018** Procopio G, Prisciandaro M, Iacovelli R, Cortesi E, Fornarini G, Facchini G, Carteni G, Sabbatini R, Del Bene G, Galli L, Caserta C, Multari AG, Bregni M, Massari F, Buti S, De Giorgi U, Zustovich F, Milella M, Calabrò F, Mancini ML, Tortora G, Vernieri C, Santini D, Sorarù M, Ricotta R, Masini C, Tucci M, Fedeli SL, Ortega C, Mecozzi A, Ratta R, Sternberg CN, Verzoni E. Safety and Efficacy of Cabozantinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma: Real-World Data From an Italian Managed Access Program. *Clin Genitourin Cancer*. 2018 Aug;16(4):e945-e951. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2018.03.014>. Epub 2018 Apr 19. PMID: 29753637.
- Santoni 2019** Santoni M, Heng DY, Bracarda S, Procopio G, Milella M, Porta C, Matrana MR, Carteni G, Crabb SJ, De Giorgi U, Basso U, Masini C, Calabrò F, Vitale MG, Santini D, Massari F, Galli L, Fornarini G, Ricotta R, Buti S, Zucali P, Caffo O, Morelli F, Carrozza F, Martignetti A, Gelibter A, Iacovelli R, Mosca A, Atzori F, Vau N, Incorvaia L, Ortega C, Scarpelli M, Lopez-Beltran A, Cheng L, Paolucci V, Graham J, Pierce E, Scagliarini S, Sepe P, Verzoni E, Merler S, Rizzo M, Sorgentoni G, Conti A, Piva F, Cimadamore A, Montironi R, Battelli N. Real-World Data on Cabozantinib in Previously Treated Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma: Focus on Sequences and Prognostic Factors. *Cancers (Basel)*. 2019 Dec 30;12(1):84. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers12010084>. PMID: 31905816; PMCID: PMC7016527.
- Stukalin 2019** Stukalin I, Wells JC, Graham J, Yuasa T, Beuselink B, Kollmansberger C, Ernst DS, Agarwal N, Le T, Donskov F, Hansen AR, Bjarnason GA, Srinivas S, Wood LA, Alva AS, Kanesvaran R, Fu SYF, Davis ID, Choueiri TK, Heng DY. Real-world outcomes of nivolumab and cabozantinib in metastatic renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Curr Oncol*. 2019 Apr;26(2):e175-e179. doi: <https://doi.org/10.3747/co.26.4595>. Epub 2019 Apr 1. PMID: 31043824; PMCID: PMC6476457.
- Williams 2017** Williams P., et al "Long-term trends in health-related quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with cabozantinib or everolimus". Conference: 24th Annual Conference of the International Society for Quality of Life Research, ISOQOL 2017. United States. Quality of Life Research 26.1 Supplement 1 (2017): 59. Embase. Web. 14 January. 2021.
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T>

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AHS 2020** Alberta Health Services, Guideline Resource Unit, Clinical Practice Guideline GU-003 – Version 8 www.ahs.ca/guru
- ESMO 2019** Escudier B., Porta C., Schmidinger M., Rioux-Leclercq N., et al. on behalf of the ESMO Guidelines Committee, Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2019
- KCC 2019** Hotte S. J., K. Anil, Basappa N. S., et al on behalf of the Kidney Cancer Research Network of Canada, Management of Advanced Kidney Cancer: Kidney Cancer Research Network of Canada (KCRNC) consensus update, 2019
- NCCN 2020** National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Kidney Cancer Version 1.2021 – July 15, 2020
- PTOK 2013** Andrzej Stelmach, Piotr Potemski, Andrzej Borówka, Piotr L. Chłosta, Tomasz Demkow, Jacek Fijuth, Janusz Jaszczyński, Piotr J. Wysocki, Nowotwory układu moczowo-płciowego, 2013

- PTU 2019** Polskie Towarzystwo Urologiczne, Nowotwór złośliwy nerki, Rekomendacje w zakresie kompleksowej opieki nad pacjentem, 2019
- SEOM 2017** E. Gallardo, M. J. Mendez-Vidal², J. L. Perez-Gracia, J. M. Sepulveda-Sanchez, M. Campayo, I. Chirivella-Gonzalez, X. Garcia-del-Muro, A. Gonzalez-del-Alba, E. Grande, C. Suarez SEOM clinical guideline for treatment of kidney cancer, 2017

Pozostałe publikacje

- ChPL Cabometyx** Charakterystyka Produktu Leczniczego Cabometyx, <https://www.ema.europa.eu/>
(data dostępu 11.11.2020 r.)
- Szczeklik 2018** Interna Szczeklika 2018, pod red. Gajewski P., Medycyna Praktyczna, Kraków 2018
- OT.422.89.2019** Cabometyx (kabozantynib) we wskazaniu rak nerki w ramach III oraz III i kolejnej linii leczenia (ICD-10 C64) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6410-264-2019-zlc>
- OT.4331.44.2019** AWA Cabobetyx w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10: C 64)” <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6214-172-2019-zlc>

15. Załączniki

Załącznik 1. Uzgodniony projekt programu lekowego