

Kabozantynib (Cabometyx[®]) w skojarzeniu z lekiem niwolumab stosowany w I linii leczenia zaawansowanego raka nerki

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, październik 2023

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]

Konsultacje

[REDACTED]
[REDACTED]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

Ipsen Poland
Al. Jana Pawła II 29
00-867 Warszawa, Polska

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	6
1 Cel analizy.....	10
2 Problem zdrowotny.....	11
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	11
2.2 Etiologia i patogenezę	12
2.3 Rozpoznawanie	12
2.3.1 Ocena stopnia złośliwości	14
2.3.2 Ocena stopnia zaawansowania	15
2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	16
2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą	19
2.6 Niezaspokojona potrzeba medyczna	27
2.7 Aktualne postępowanie medyczne.....	30
2.8 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	33
2.9 Wybór populacji docelowej	38
3 Interwencja	40
3.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	40
3.2 Charakterystyka interwencji	41
3.2.1 Zarejestrowane wskazania	42
3.2.2 Dawkowanie i sposób podania	42
3.2.3 Mechanizm działania.....	45
3.2.4 Przeciwwskazania	45
3.2.5 Przedawkowanie.....	45
3.2.6 Działania niepożądane.....	46
3.2.7 Kompetencje personelu	51
3.3 Status refundacyjny w Polsce	51
3.4 Wnioskowane warunki refundacji dla leku kabozantynib.....	51
3.5 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla leku kabozantynib.....	53
3.6 Rekomendacje refundacyjne	53
3.6.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT.....	53
3.6.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	59
4 Technologie opcjonalne.....	63

4.1	Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania	63
4.2	Technologie opcjonalne refundowane w Polsce	66
4.3	Charakterystyka wybranych komparatorów	76
4.3.1	Sunitynib.....	76
4.3.2	Pazopanib	83
4.3.3	Temsoyrolimus	86
4.3.4	Niwolumab	90
4.3.5	Ipilimumab	98
5	Efekty zdrowotne	105
6	Rodzaj i jakość dowodów.....	108
7	Podsumowanie	109
	Aneks 1. Program lekowy	111
	Spis rysunków.....	115
	Spis tabel	116
	Bibliografia	118

Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
ASR	wskaźniki wystandaryzowane do wieku (ang. <i>age-standardised rates</i>)
BSC	najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. <i>best supportive care</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego (ang. <i>Summary of Products Characteristic</i>)
cRCC	rak jasonokomórkowy nerki (ang. <i>clear cell renal cell carcinoma</i>)
chRCC	rak chromofobny (ang. <i>chromophobe renal cell carcinoma</i>)
DALY	lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. <i>disability adjusted life-years</i>)
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GFR	współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. <i>glomerular filtration rate</i>)
HIF	czynnik wywołany niedotlenieniem tkanek (ang. <i>hypoxia inducible factor</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICD	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IFN- α	interferon alfa
IMDC	<i>International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium</i>
INAHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LDH	dehydrogenaza mleczanowa
MR	rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance</i>)
mRCC	rak nerkowokomórkowy z przerzutami (ang. <i>metastatic renal cell carcinoma</i>)
MSKCC	<i>Memorial Sloan-Kettering Cancer Center</i>
mTOR	inhibitory kinazy serynowo-treoninowej (ang. <i>mammalian target of rapamycin kinase</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
OB	odczyn Biernackiego
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
pRCC	rak brodawkowaty nerki (ang. <i>papillary Renal Cell Carcinoma</i>)
RCC	rak nerkowokomórkowy (ang. <i>renal cell carcinoma</i>)
RCT	badanie randomizowane z grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RNK	rak nerkowokomórkowy

RP	Rada Przejrzystości
RTG	rentgenografia (ang. <i>roentgenography</i>)
TK	tomografia komputerowa (ang. <i>computed tomography</i>)
TNM	klasyfikacja stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu
TTF	czas do niepowodzenia leczenia (ang. <i>time to treatment failure</i>)
USG	ultrasonografia (ang. <i>ultrasonography</i>)
VEGF	czynnik wzrostu śródbłónka naczyniowego (ang. <i>vascular endothelial growth factor</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)
YLL	utracone lata życia (ang. <i>years of life lost</i>)

Streszczenie

Cel

Celem niniejszej analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych produktu leczniczego kabozantynib (Cabometyx®) w skojarzeniu z produktem leczniczym niwolumab w leczeniu wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym o rokowaniu pośrednim i niekorzystnym.

Problem zdrowotny

Rak nerkowokomórkowy, RNK (ang. *renal cell carcinoma*, RCC, ICD-10: C64 - nowotwór złośliwy nerki, z wyjątkiem miedniczki nerkowej) jest trzecim pod względem zachorowalności nowotworem złośliwym układu narządów moczowo-płciowych i stanowi około 80-90% wszystkich guzów nerek. W większości przypadków rozwija się z nabłonka cewek krętych bliższych, a bardzo rzadko z innych struktur nerki [Vision Group 2012, Ciamporcero 2015, Szczeklik 2023]. RCC to wolno rosnący guz, którego objawy pojawiają się stosunkowo późno, co utrudnia jego rozpoznanie. Opóźnienie w rozpoznawaniu nowotworu prowadzi do tego, że u 17,9-40% pacjentów diagnozowanie następuje po tym, jak choroba osiągnęła już stopień zaawansowany [Gupta 2008]. RCC rozprzestrzenia się najczęściej w płucach, kościach, węzłach chłonnych i wątrobie [Bianchi 2012, Delacroix 2012]. Choroba przerzutowa, wpływając na ważne narządy, zwiększa nasilenie objawów, prowadząc do złego rokowania.

Epidemiologia

Ze względu na stale rosnącą zapadalność, utajony przebieg oraz oporność na standardowe metody farmakoterapii, rak nerkowokomórkowy jest specyficznym i ważnym problemem klinicznym. Rak nerkowokomórkowy (RCC) jest przyczyną około 1,8% wszystkich zgonów z powodu nowotworów i 2,4% wszystkich nowych przypadków raka rocznie (dane światowe) [Makino 2022, Globocan 2022].

Rak nerki jest trzecim najczęściej diagnozowanym nowotworem układu moczowo-płciowego w Polsce. Z roku na rok liczba pacjentów z rakiem nerki zwiększa się. Najnowsze dane epidemiologiczne dla Polski przedstawiono w ramach Map Potrzeb Zdrowotnych opublikowanych przez Ministerstwo Zdrowia. Zgodnie z tymi danymi, bezwzględna zapadalność na raka nerki w Polsce w 2019 roku wyniosła 6007,47 (15,6/100 000 os.), rozpowszechnienie (chorobowość) wyniosło 22 437,52 (58,4 na 100 000 os.), a także odnotowano 3736,59 zgonów z tej przyczyny (9,7 na 100 000 os.).

Zgodnie z najnowszymi danymi z Map Potrzeb Zdrowotnych za 2019 rok, rak nerki w Polsce wiąże się z 82 165,93 latami skorygowanymi o niepełnosprawność (DALY, ang. *disability adjusted life years*) i 80 073,56 latami przeżytymi w stanie niepełnosprawności (YLD, ang. *years of life lived with disability*) oraz powoduje utratę 2092,37 lat życia (YLL, ang. *years of life lost*) [Mapy Potrzeb Zdrowotnych 2020].

Niezaspokojona potrzeba medyczna

Zaawansowany lub przerzutowy RCC pozostaje nieuleczalny. Według Europejskiego Towarzystwa Onkologii Medycznej (ESMO) 5-letnie przeżycie całkowite (OS) wynosi 32% u pacjentów zaliczonych do korzystnego rokowania i 19,5% w przypadku pośredniego rokowania [ESMO 2021]. W przypadku pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym z przerzutami obserwuje się szybką progresję choroby, co niekorzystnie wpływa na ich i tak już pogarszającą się sprawność, pogorszenie jakości życia i złe rokowanie [Heng 2013]. W praktyce klinicznej od 32% do 60% pacjentów z zaawansowanym RCC

otrzyma tylko jedną linię terapii [ESMO 2021, Geynisman 2022, Eggers 2017]. Podkreśla to potrzebę maksymalizacji korzyści w zakresie przeżycia wynikających z terapii pierwszego rzutu.

Zaawansowany RCC wymaga różnorodnych opcji terapeutycznych, aby umożliwić podejście terapeutyczne uwzględniające zarówno charakterystykę pacjenta jak i nowotworu. Chociaż poczyniono postępy w leczeniu zaawansowanego RCC, włączając kombinacje CPI (inhibitory punktu kontrolnego, ang. *check-point inhibitors*) jako standardowe postępowanie terapeutyczne, nadal istnieje niezaspokojona potrzeba na nową, skuteczną i tolerowaną opcję leczenia, która poprawiłaby kontrolę choroby, opóźniła postęp choroby i poprawiła przeżycie całkowite przy jednoczesnym utrzymaniu jakości życia pacjentów. W ostatnich latach zatwierdzono wiele nowych opcji terapeutycznych, a wytyczne zalecają skojarzenie CPI z TKI jako preferowaną strategię leczenia pierwszego rzutu zaawansowanego RCC. Chociaż postęp w leczeniu poprawił wyniki w zakresie przeżycia pacjentów, wiele terapii nie poprawia jakości życia pacjentów lub poprawia ją jedynie w niewielkim stopniu. W związku z powyższym, pozostaje niezaspokojone zapotrzebowanie na leczenie poprawiające jakość życia pacjentów z zaawansowanym RCC.

Cabometyx® (kabozantynib) jest inhibitorem kinazy tyrozynowej, działającym na wiele receptorów. Jest to jedyny zatwierdzony TKI, który oprócz receptora czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGFR) celuje zarówno w receptory MET, jak i AXL, które odgrywają ważną rolę w powstawaniu mechanizmów oporności na inhibitory anty-VEGFR. Połączenie dwóch najlepszych w swojej klasie, ugruntowanych terapii zaawansowanego RCC (kabozantynib i niwolumab) stanowi nową opcję stosowaną w leczeniu pierwszego rzutu raka nerki. Na podstawie wyników badania CheckMate 9ER *European Society for Medical Oncology (ESMO)*, *European Association of Urology (EAU)* i *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*, w 2022 zaktualizowały swoje wytyczne dotyczące praktyki klinicznej, zalecając stosowanie leku kabozantynib w skojarzeniu z lekiem niwolumab jako jedną z preferowanych metod leczenia pierwszego rzutu u wszystkich pacjentów z zaawansowanym RCC. Aktualizacje te odzwierciedlają wartość tej opcji leczenia.

Metody leczenia

Schemat leczenia raka nerki w dużej mierze zależy od wielkości guza oraz stopnia rozprzestrzenienia raka. W I linii leczenia zaawansowanego raka stosuje się inhibitory kinaz tyrozynowych, immunoterapię oraz terapię skojarzoną (immunoterapia w skojarzeniu z inhibitorami kinaz tyrozynowych). U pacjentów z niekorzystnym rokowaniem stosuje się lek temsyrolimus.

Wytyczne polskie PTOK z 2022 roku, europejskie ESMO z 2021 roku, EAU z 2024 roku, amerykańskie NCCN z 2024 roku oraz kanadyjskie wytyczne KCRNC z 2021 roku zgodnie zalecają skojarzenie leków kabozantynib i niwolumab jako standardową, preferowaną terapię zarówno w pośredniej, jak i niekorzystnej grupie ryzyka, w oparciu o silne i pośrednie dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania [PTOK 2022; ESMO 2021; EAU 2024; NCCN 2024; KCRNC 2021].

Sytuacja refundacyjna

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r., [Obwieszczenie MZ] aktualnie w Polsce, pacjenci z zaawansowanym rakiem nerki leczeni są w ramach programu lekowego: B.10. Leczenie raka nerki (ICD-10 C64) (B.10. program lekowy). W ramach powyższego programu w I linii leczenia stosowany jest:

- w przypadku korzystnego i pośredniego ryzyka:
 - pazopanib;
- w przypadku niekorzystnego ryzyka:

- temsyrolimus;
- w przypadku pośredniego i niekorzystnego ryzyka:
 - kabozantynib;
 - niwolumab + ipilimumab.

Natomiast w ramach katalogu chemioterapii, w przypadku pośredniego i korzystnego ryzyka, stosowane są terapie sunitynibem oraz sorafenibem. Przy czym sorafenib stosowany jest w I linii jedynie w przypadku pacjentów z nietolerancją sunitynibu lub pazopanib (populacja, która nie kwalifikuje się do leczenia wnioskowaną interwencją). W przypadku pozostałych pacjentów sorafenib stosowany jest po udokumentowanym niepowodzeniu leczenia cytokinami, co stanowi kolejną linię leczenia raka nerki.

Schemat PICOS

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) obejmuje:

- (P) populację docelową, którą stanowią nieleczeni wcześniej pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym o rokowaniu pośrednim i niekorzystnym;
- (I) wnioskowaną interwencję, którą stanowi produkt leczniczy kabozantynib (Cabometyx®) stosowany w skojarzeniu z produktem niwolumab;
- (C) komparatory, do których należy:
 - w przypadku pośredniego rokowania:
 - sunitynib;
 - pazopanib;
 - w przypadku niekorzystnego rokowania:
 - temsyrolimus;
 - w przypadku pośredniego i niekorzystnego rokowania:
 - kabozantynib;
 - niwolumab + ipilimumab;
- (O) wyniki zdrowotne, które obejmują:
 - w zakresie skuteczności klinicznej: przeżycie całkowite, przeżycie bez progresji choroby, odpowiedź na leczenie;
 - jakość życia;
 - w zakresie analizy bezpieczeństwa: zdarzenia niepożądane w tym szczególnie: zdarzenia niepożądane ogółem, poważne zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu, zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu;
- (S) typ badań, tj.:
 - opracowania pierwotne:
 - randomizowane badania kliniczne RCT z grupą kontrolną, lub w przypadku ich braku - badania obserwacyjne;

- opracowania wtórne:
 - przeglądy systematyczne lub metaanalizy spełniające kryteria przeglądu systematycznego;
- badania efektywności praktycznej:
 - jakiegokolwiek opracowania oceniające efektywność leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z rozszerzeniem wskazania refundacyjnego produktu leczniczego Cabometyx® (kabozantynib) o stosowanie w skojarzeniu z lekiem niwolumab w populacji nieleczonych dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym o rokowaniu pośrednim i niekorzystnym.

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania leku kabozantynib w docelowej populacji chorych:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P);
- interwencja (I);
- komparatory (C);
- rodzaj badań klinicznych (S).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanego produktu leczniczego w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment, HTA*);
- prezentacja analizowanego produktu leczniczego/połączenia produktów leczniczych;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacja efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegu, istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacja aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych;
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICOS.

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Rak nerkowokomórkowy, RNK (ang. *renal cell carcinoma*, RCC, ICD-10: C64 - nowotwór złośliwy nerki, z wyjątkiem miedniczki nerkowej) jest trzecim pod względem zachorowalności nowotworem złośliwym układu narządów moczowo-płciowych i stanowi około 80-90% wszystkich guzów nerek [Vision Group 2012, Ciamporcerro 2015, Szczeklik 2023]. W większości przypadków rozwija się z nabłonka cewek krętych bliższych, a bardzo rzadko z innych struktur nerki [Szczeklik 2023].

Klasyfikacja WHO wyróżnia przynajmniej 3 główne typy histologiczne raka nerki [Szczeklik 2023, EAU 2024]:

- typ jasnokomórkowy (cRCC);
- typ brodawkowy (pRCC), który dodatkowo obejmuje dwa podtypy, podtyp 1 oraz charakteryzujący się gorszym rokowaniem podtyp 2;
- typ chromofobny (chRCC).

Wymienione powyższej typy histologiczne odróżnia się na podstawie charakterystycznych cech morfologicznych, uwarunkowań genetycznych oraz molekularnych. Charakterystykę typów histologicznych raka nerkowokomórkowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 1. Charakterystyka typów histologicznych raka nerkowokomórkowego.

Typ	Odsetek przypadków [%]	Charakter guza	Obraz histopatologiczny
Jasnokomórkowy	80	Sporadyczny, jednostronny, ograniczony, bogato unaczyniony.	Komórki okrągłe z dużą ilością cytoplazmy bogatej w cholesterol, glikogen i lipidy.
Brodawkowaty	15	Obustronny, wieloogniskowy ubogo unaczyniony.	Komórki zawierające ziarnistości zasadochłonne lub kwasochłonne, tworzące struktury brodawkowe lub cewkowe.
Chromofobny	5	Rak najlepiej rokujący. Ubogo unaczyniony / mikronaczynia.	Komórki z przezroczystą cytoplazmą zawierającą struktury siateczkowate.

Źródło: EAU 2024

Rzadsze (<1%) typy RCC obejmują raka z kanalików zbiorczych, raka rdzeniastego, raka nerkowokomórkowego związanego z translokacją czynników transkrypcyjnych z rodziny MiT

oraz gruczolaka kwasochłonnego (onkocytoza). Różnicowanie mięsakowate nie stanowi odrębnego typu histologicznego, ale może towarzyszyć wymienionym typom RNK [Szczeklik 2023, PTOK 2022].

2.2 Etiologia i patogeneza

Etiologia raka nerki jest nieznana. RCC rozwija się przeważnie u osób starszych - najczęściej chorują osoby pomiędzy 60. a 70. rokiem życia [NCI 2014].

Do najważniejszych czynników etiologicznych RCC można zaliczyć [Szczeklik 2023, Obuszko 2013, PTOK 2022]:

- obciążenia genetyczne - w przypadku raka nerki odziedziczone lub rodzinne predyspozycje występują u <4% przypadków [Clague 2009]. Do czynników genetycznych zalicza się: zespół von Hippel-Lindau, dziedzicznego raka brodawkowatego nerki, stwardnienie guzowate, zespół Birt-Hong-Dube;
- czynniki nabyte:
 - palenie papierosów, które wymieniane jest jako jeden z głównych czynników ryzyka; ryzyko wystąpienia raka nerki u osób palących jest dwukrotnie wyższe niż u osób niepalących [NCI 2014];
 - otyłość z nadciśnieniem tętniczym, zwłaszcza w grupie kobiet;
 - cukrzyca;
 - narażenia zawodowe - ekspozycja na niektóre związki chemiczne, metale ciężkie, produkty przetwarzania ropy naftowej;
 - nabyta torbielowatość nerek w przypadku chorych ze schyłkową niewydolnością nerek, wymagających leczenia dializami;
 - transplantacja nerki;
 - zespół stwardnienia guzowatego;
 - napromieniowanie miednicy;
 - płeć - rak nerki częściej jest rozpoznawany u mężczyzn niż u kobiet (1,5: 1) [PTOK 2022, EAU 2024, NCI 2014].

2.3 Rozpoznawanie

W większości przypadków rak nerki przebiega bezobjawowo, co oznacza, że u chorego nie występują dolegliwości bezpośrednio wskazujące na jego obecność. Aktualnie ponad połowę przypadków - RCC (40-60%) diagnozuje się na podstawie wyników badań obrazowych przeprowadzanych z innych przyczyn [Szczeklik 2023, PTOK 2022].

Poniżej wymieniono badania wykorzystywane w diagnozie raka nerkowokomórkowego [Szczeklik 2023, PTOK 2022, EAU 2024, Hrab 2011]:

- Badania przedmiotowe - mają ograniczone znaczenie w rozpoznawaniu raka nerki.
- Badania laboratoryjne - do najczęściej wykonywanych 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) - badanie wykonuje się najczęściej 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 - obecnie jest stosowana rzadko, uwidacznia zniekształcenie układu kielichowo-miedniczkowego z guzowatymi cieniami w nerkach.
 - przezskórna biopsja igłowa guza - należy ją rozważyć tylko w przypadku zmian o nieznanym charakterze w celu ustalenia postępowania terapeutycznego; nie zaleca się biopsji u pacjentów kwalifikujących się do leczenia paliatywnego,

u osób z charakterystycznym obrazem RCC w TK/MR oraz u osób ze zmianami torbielowatymi [Szczeklik 2023].

- **Badania obrazowe w rozsiałym raku nerki:**
 - rentgenografia (RTG) lub tomografia komputerowa (TK) klatki piersiowej oraz mózgowia - służą do oceny zaawansowania choroby (poszukiwanie przerzutów);
 - scyntygrafia - wykonywana w przypadku podejrzenia przerzutów do kości.
- **Biopsja nerki** - nie jest standardową procedurą stosowaną przy diagnozowaniu guzów nerek. Jest wykonywana w przypadku, gdy wyniki uzyskane z uprzednio wykonanych badań nie dały jednoznacznej diagnozy lub wykryto mały guz, który prawdopodobnie da się leczyć metodą aktywnego nadzoru, ablacją prądem o częstotliwości radiowej lub krioterapią [Sosnowski 2014].

W większości przypadków RCC (60-70%) zmiana jest ograniczona do nerki. Przerzuty regionalne (tj. przerzuty do okolicznych węzłów chłonnych) oraz naciekanie narządów sąsiednich (np. nadnercza) występują u 10-15% pacjentów. Przerzuty odległe (najczęściej do płuc, kości, mózgu, wątroby i nadnerczy) dotyczą 20-25% przypadków [Szczeklik 2023].

2.3.1 Ocena stopnia złośliwości

Stopień złośliwości raka nerki ocenia się zgodnie z powszechnie przyjętą klasyfikacją według Fuhrmana (Tab. 2). Ocena stopnia złośliwości opiera się na badaniu podobieństwa jądra komórki nowotworowej do jądra zdrowej komórki nerki. Nowotwory nerki zazwyczaj ocenia się w skali od 1 do 4 [KCA 2010].

Raka nerki stopnia 1. cechuje jądro komórkowe bardzo podobne do jądra zdrowej komórki. Nowotwory stopnia 1. rosną zazwyczaj powoli i powoli rozprzestrzeniają się do innych części ciała oraz wiążą się z dobrym rokowaniem. Natomiast RCC stopnia 4 wygląda inaczej niż normalne komórki nerki oraz charakteryzuje się gorszymi prognozami. Im wyższy stopień w skali Fuhrmana, tym gorsze rokowania [KCA 2010].

Tab. 2. Skala Fuhrmana.

Stopień	Wielkość jąder komórkowych [μm]	Kształt jąder komórkowych	Chromatyna	Jąderko
1	<10	Okragły	Gęsta	Bardzo małe
2	15	Nieregularny	Drobnoziarnista	Małe, niewidoczne przy 10-krotnym powiększeniu
3	20	Nieregularny	Gruboziarnista	Wyraźne, widoczne przy 10-krotnym powiększeniu

Stopień	Wielkość jąder komórkowych [μm]	Kształt jąder komórkowych	Chromatyna	Jąderko
4	>20	Często wielopłatowy	Otwarta	Makrojąderko

Źródło: Zhou 2013

2.3.2 Ocena stopnia zaawansowania

Klasyfikacji zaawansowania klinicznego RCC dokonuje się według systemu TNM [PTOK 2022, EAU 2024], gdzie:

- T (*tumor* - guz) określa zasięg guza pierwotnego, jego wielkość i naciekanie sąsiednich struktur;
- N (*nodus* - węzeł) określa stan regionalnych węzłów chłonnych;
- M (*metastasis* - przerzut) określa obecność lub brak przerzutów odległych.

Najnowsza, ósma wersja klasyfikacji TNM (Tab. 3) wraz z dodatkiem (stopnie zaawansowania klinicznego, Tab. 4) została opublikowana w 2018 r. [PTOK 2022].

Tab. 3. Klasyfikacja TNM w raku nerki.

Cecha	Charakterystyka
T	Guz pierwotny
TX	Guz pierwotny nie może być oceniony
T0	Brak cech guza pierwotnego
T1	Guz o największym wymiarze ≤ 7 cm, ograniczony do nerki
T1a	Guz o największym wymiarze ≤ 4 cm, ograniczony do nerki
T1b	Guz o największym wymiarze >4 cm, ale ≤ 7 cm, ograniczony do nerki
T2	Guz o największym wymiarze >7 cm, ograniczony do nerki
T2a	Guz o największym wymiarze >7 cm, ale ≤ 10 cm, ograniczony do nerki
T2b	Guz o największym wymiarze >10 cm, ograniczony do nerki
T3	Guz wrasta w duże naczynia żyłne lub szerzy się na tkanki okołonerkowe, ale nie nacieka na nadnercze (po stronie guza) ani poza powięź Geroty
T3a	Guz wrasta w żyłę nerkową lub jej gałęzie albo nacieka układ miedniczkowo-kielichowy i/lub tłuszcz zatoki nerkowej (okołomiedniczkowo). Guz nie nacieka poza powięź Geroty
T3b	Guz wrasta w żyłę główną dolną, nie przekraczając poziomu przepony
T3c	Guz wrasta w żyłę główną dolną, sięgając powyżej poziomu przepony, lub nacieka ścianę żyły głównej dolnej
T4	Guz nacieka poza powięź Geroty (w tym bezpośrednio szerzy się na nadnercze, po stronie guza pierwotnego)
N	Regionalne węzły chłonne

Cecha	Charakterystyka
NX	Regionalne węzły chłonne nie mogą być ocenione
N0	Nieobecne przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych
N1	Obecny przerzut lub przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych
M	Przerzuty odległe
M0	Przerzut odległy nieobecny
M1	Przerzut odległy obecny

Źródło: PTOK 2022

Zdefiniowanie cech TNM umożliwia zakwalifikowanie danego nowotworu do konkretnego stopnia zaawansowania klinicznego, określanego liczbami rzymskimi od I (stadium początkowe) do IV (stadium zaawansowane) (Tab. 4).

Tab. 4. Stopnie zaawansowania klinicznego TNM w raku nerki.

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

Źródło: PTOK 2022

2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Obraz kliniczny

Rak nerkowokomórkowy w większości przypadków rozwija się bezobjawowo [Hrab 2011, Szczeklik 2023, PTOK 2022]. Klasyczna triada objawów (triada Virchowa):

- guz wyczuwalny palpacyjnie przez powłoki;
- krwiomocz;
- ból w okolicy lędźwiowej;

występuje bardzo rzadko (<5%), zwykle w stadium zaawansowanego raka [Szczeklik 2023].

Do rozpoznania raka nerkowokomórkowego dochodzi często w trakcie poszukiwania przyczyny ogólnego osłabienia organizmu, nagłej utraty masy ciała, występowania stanów

podgorączkowych, nocnych potów, uporczywego kaszlu, czy częstych infekcji dróg moczowych. Objawy raka nerki można podzielić na wynikające z miejscowego zaawansowania guza, obecności przerzutów oraz występowania zespołów paranowotworowych. Objawy kliniczne i symptomy towarzyszące przerzutom raka nerki zależą od miejsca ich występowania (Tab. 5).

Tab. 5. Objawy raka nerki.

Podmiotowe	Przedmiotowe
<ul style="list-style-type: none"> • krwiomocz - stwierdzany u 38-40% pacjentów, zwykle występuje okresowo i nie towarzyszy mu ból; • objawy ogólne - zmniejszenie masy ciała i osłabienie, okresowa gorączka z nocnymi potami; • bóle kostne, patologiczne złamania w przypadku przerzutów do kości; • kaszel, krwioplucie, duszności w przypadku przerzutów do płuc. 	<ul style="list-style-type: none"> • guz w jamie brzusznej; • powiększenie węzłów chłonnych szyjnych i nadobojczykowych, spowodowane przez przerzuty; • obrzęki kończyn dolnych i żylaki powrózka nasiennego wskutek zajęcia węzłów chłonnych zaotrzewnowych oraz (rzadziej) bezpośredniego naciekania naczyń żylnych; • nadciśnienie tętnicze (związane z wydzielaniem reniny przez komórki rakowe); • w zaawansowanym stadium: wyniszczenie.

Źródło: Szczeklik 2023, Hrab 2011

Przebieg naturalny i powikłania

Rak nerki najczęściej rozwija się w biegunie (przeważnie w górnym), w korze nerki. Rosnąc przyjmuje kulisty kształt i rozprężając mięsz nerki uwypukla jej powierzchnię. W zależności od położenia guza, nowotwór nacieka z czasem torebkę nerki, później miedniczkę, górny odcinek moczowodu, tkankę tłuszczową lub naczynia wnęki nerki. W części przypadków (4-15%) RCC może wytwarzać czop nowotworowy wrastający do światła żyły nerkowej lub czczej dolnej. Rak nerki rozprzestrzenia się drogą chłonną i krwionośną. Przerzuty krwiopochodne najczęściej rozwijają się w płucach i kościach, a także ośrodkowym układzie nerwowym i wątrobie [Makota 2010].

Rokowanie

W przypadku raka nerkowokomórkowego, wyróżnia się następujące czynniki rokownicze [Hrab 2011]:

- czynniki anatomiczne - są one uwzględnione w ocenie stopnia zaawansowania wg systemu TNM i stanowią obecnie najbardziej przydatny czynnik rokowniczy;

- czynniki histologiczne - stopień złośliwości wg Fuhrmana, podtyp raka, obecność struktur mięsakowatych, martwica nowotworu oraz naciekanie układu kanalików zbiorczych;
- czynniki kliniczne - stan ogólny chorego, obecność miejscowych objawów klinicznych, niedokrwistość i liczba płytek krwi. Do oceny stanu klinicznego pacjenta najczęściej wykorzystuje się skalę Karnofsky'ego lub skalę ECOG, służącą do oceny sprawności klinicznej pacjenta. Powyższe skale pozwalają określić stan ogólny oraz jakość życia pacjentów z chorobą nowotworową;
- czynniki molekularne - anhydraza węglanowa IX, śródbłonkowo-naczyniowy czynnik wzrostu (VEGF), czynnik aktywowany niedotlenieniem (HIF); jak dotąd, żaden z nich nie potwierdził swojej wartości jako wiarygodny czynnik rokowniczy, dlatego nie znajdują one zastosowania w codziennej praktyce klinicznej.

Ocena histologiczna usuniętego guza ma duże znaczenie przy określaniu rokowania [Szczeklik 2023]. Obecność przerzutów węzłowych i odległych świadczy o złym rokowaniu. Obecność dodatnich węzłów chłonnych prognozuje 30% 5-letnich przeżyć i 5% 10-letnich przeżyć oraz 3-4 razy podnosi ryzyko wystąpienia przerzutów odległych. Od 5% do 10% pacjentów z przerzutami odległymi przeżywa 5 lat oraz od 0% do 7% przeżywa 10 lat [Makota 2010].

Wybór optymalnej metody leczenia raka nerkowokomórkowego powinien być dokonany w oparciu o ocenę rokowania indywidualnego pacjenta. W przypadku RCC w IV stopniu zaawansowania, w którym kwalifikacja chorego do jednej z grup prognostycznych jest podstawą kwalifikacji do leczenia systemowego, aktualnie zalecane jest stosowanie modelu prognostycznego IMDC (*International Metastatic RCC Database Consortium*) (Tab. 6). Należy jednak pamiętać, że w ramach większości terapii systemowych dostępnych w Polsce kwalifikacja do leczenia opiera się na starszych kryteriach MSKCC (*Memorial Sloan Kettering Cancer Center*). Dokładność tych skal została zwalidowana, ale należy pamiętać, że skala MSKCC powstała na bazie danych dotyczących skuteczności stosowania interferonu alfa (IFN- α), a skala IMDC – na podstawie danych dotyczących stosowania terapii antyangiogennych, stąd ich charakter może nie nadążać za szybko zmieniającym się obrazem leczenia uogólnionego raka nerki [PTOK 2022].

Tab. 6. Kategorie rokownicze w RCC.

Czynniki ryzyka	Kategoria rokownicza	Mediana czasu przeżycia całkowitego [mies.]
Skala MSKCC (opracowana na podstawie badań nad IFN-α)		
– Stan sprawności według Karnofsky'ego < 80%	Korzystna: 0 czynników	30
– Czas od rozpoznania do rozpoczęcia leczenia < 1 roku	Pośrednia: 1-2 czynniki	14
– Stężenie hemoglobiny poniżej DGN	Niekorzystna: \geq 3 czynników	5
– Skorygowane stężenie wapnia > GGN		
– Stężenie dehydrogenazy mleczanowej > GGN		

Czynniki ryzyka	Kategoria rokownicza	Mediana czasu przeżycia całkowitego [mies.]
Skala IMDC (opracowana na podstawie badań nad TKI-VEGFR)		
– Stan sprawności według Karnofsky'ego < 80%	Korzystna: 0 czynników	43,2; 35,3
– Czas od rozpoznania do rozpoczęcia leczenia < 1 roku	Pośrednia: 1-2 czynniki	22,5; 16,6
– Stężenie hemoglobiny poniżej DGN	Niekorzystna: ≥ 3 czynników	7,8; 5,4
– Skorygowane stężenie wapnia > GGN		
– Liczba neutrofilii > GGN		
– Liczba płytek > GGN		

DGN – dolna granica normy; GGN – górna granica normy

Źródło: PTOK 2022

Pięcioletnie współczynniki przeżycia kształtują się na poziomie 81%, 73%, 53%, 8%, odpowiednio dla stopni I, II, III i IV wg TNM [PTOK 2022].

2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Epidemiologia

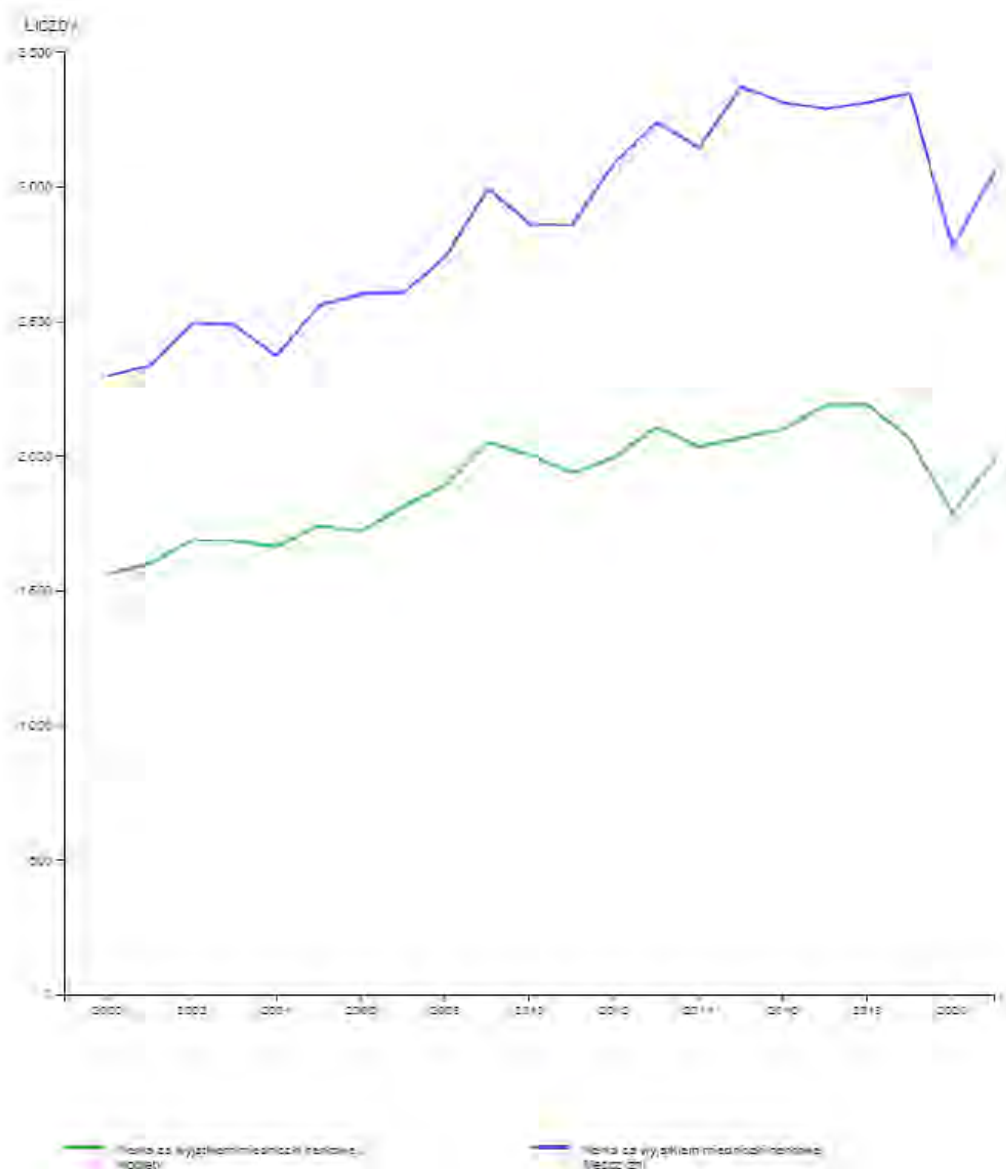
Rak nerki stanowi 5% nowotworów złośliwych u mężczyzn i 3% u kobiet, przy czym do tej statystyki zalicza się nowotwory wywodzące się z kory nerki i część nowotworów pochodzących z nabłonka dróg moczowych. Klasyczny rak nerkowokomórkowy (RCC, ang. *renal-cell cancer*), wywodzący się z kory nerki, stanowi 80% przypadków raka nerki. Największą częstość zachorowań na RCC odnotowuje się w Europie Zachodniej i w Stanach Zjednoczonych. Ogółem w ciągu 2 ostatnich dekad zaobserwowano rocznie 2-procentowy wzrost częstości występowania RCC zarówno na świecie, jak i w Europie. Wśród chorych dominują mężczyźni (1,5 : 1), a szczyt zachorowań odnotowuje się między 60. a 70. rokiem życia. W ostatnich latach – według Krajowego Rejestru Nowotworów – w Polsce stwierdza się około 5000 zachorowań na RCC rocznie (mężczyźni – około 3000, kobiety – około 2000 przypadków), a z powodu raka nerki umiera każdego roku około 2500 chorych (odpowiednio: 1500 i 1000 osób) [PTOK 2022].

Dane epidemiologiczne opracowane na podstawie Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) wskazują na trend wzrostowy w liczbie zachorowań na raka nerki do roku 2019 (Rys. 1). W 2020 roku zauważalny jest spadek zachorowalności, a następnie w 2021 ponowny wzrost. Jest to spowodowane wystąpieniem w tym czasie na świecie pandemii COVID-19, która wiązała się z ograniczeniami w diagnostyce, a w konsekwencji mniejszą liczbą wykrytych nowotworów. Z tego powodu, aby zachować jak największą wiarygodność, w analizie przedstawiono dane za rok 2019.

Z danych KRN wynika, że w Polsce w 2019 roku zdiagnozowano 5 383 nowych przypadków raka nerki (ICD-10: C64 - nowotwór złośliwy nerki z wyjątkiem miedniczki nerkowej), w tym samym czasie odnotowano 2 451 zgony, przy czym w 2018 roku odnotowano 5 486 przypadków zachorowań i 2 579 zgonów (dane KRN). Obserwowany trend wzrostowy w zakresie zachorowalności na nowotwory złośliwe nerki w pewnym stopniu może być związany

z rozwojem i rozpowszechnieniem nowych, dokładniejszych metod diagnostycznych [AWA aksytynib].

Rys. 1. Liczba zachorowań na raka nerki wg danych KRN w latach 2001-2021.



Z danych KRN za 2019 r. wynika, że zapadalność (wyrażona wartościami ASR [ang. *age-standardised rates*]) na nowotwory złośliwe nerki w Polsce (w grupie wiekowej 0-85+) szacuje się na 17,94/100 000 w populacji mężczyzn i 10,35 /100 000 w populacji kobiet (Tab. 7) [KRN].

Tab. 7. Zapadalność na nowotwory złośliwe nerki w Polsce.

Rok	Grupa wiekowa	Zapadalność (ASR)	Liczba nowych chorych rocznie	Źródło
Populacja mężczyzn				
2019	wszystkie grupy wiekowe	17,94/100 000	3 331	KRN
Populacja kobiet				
2019	wszystkie grupy wiekowe	10,35/100 000	2 052	KRN
Ogółem				
2019	wszystkie grupy wiekowe	14,02/100 000	5 383	KRN

Źródło: KRN

W 2022 roku chorobowość 5-letnia (2018-2022) raka nerki (C64-C65) w Polsce wynosiła 18 379 natomiast chorobowość 3-letnia (2019-2022) - 12 213 (Tab. 8) [Globocan 2022].

Tab. 8. Chorobowość nowotworów złośliwych nerki w Polsce.

Chorobowość	5-letnia (2018-2022)	3-letnia (2019-2022)
Mężczyźni	10 877	7 297
Kobiety	7 502	4 916
Ogółem	18 379	12 213

Źródło: Globocan 2022

Najnowsze dane epidemiologiczne dla Polski przedstawiono w ramach Map Potrzeb Zdrowotnych 2020 opublikowanych przez Ministerstwo Zdrowia za 2019 rok. Zgodnie z tymi danymi, bezwzględna zapadalność na raka nerki w Polsce w 2019 roku wyniosła 6 007,47 (15,6/100 000 os.), a rozpowszechnienie (chorobowość) wyniosło 22 437,52 (58,4/100 000 os.). Odnotowano także 3 736,59 zgonów z tej przyczyny (9,7/100 000 os.). Dane przedstawione w formie tabelarycznej zebrano w Tab. 9.

Tab. 9. Epidemiologia nowotworu nerki - dane z Map Potrzeb Zdrowotnych 2020 Ministerstwa Zdrowia za 2019 rok.

	Wartość bezwzględna	Wartość na 100 tys. os.
Zapadalność	6 007,47	15,6
Rozpowszechnienie	22 437,52	58,4
Zgony	3 736,59	9,7

Źródło: Mapy Potrzeb Zdrowotnych 2020

Obciążenie chorobą

W celu pomiaru obciążenia rakiem nerki wykorzystano wskaźnik DALY (lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. *disability adjusted life-years*), który wyraża lata życia utracone wskutek przedwczesnego zgonu bądź uszczerbku na zdrowiu w wyniku doznanego urazu lub choroby. Jeden DALY oznacza utratę jednego roku w zdrowiu [WHO DALY].

Wskaźnik DALY dla raka nerki określono na podstawie badania, którego celem było wyznaczenie globalnych obciążeń dla poszczególnych chorób, w tym chorób nowotworowych [GBD 2017].

W badaniu Global Burden of Disease przedstawiono wartość DALY dla raka nerki, która w Polsce w 2017 roku wynosiła 177,27 DALY na 100 000 (248,33 w przypadku mężczyzn i 108,11 w przypadku kobiet).

Na podstawie badania: *Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2017* [GBD Poland] wyznaczono, że w Polsce w 2010 roku z powodu przedwczesnej umieralności, rak nerki przyczynił się do utraty 54 000 lat życia (YLL, ang. *years of life lost*), przy czym w 1990 roku liczba utraconych lat życia (YLL) dla raka nerki wynosiła 37 000, zatem w zakresie YLL dla raka nerki odnotowano ewidentny wzrost na przestrzeni 1990-2010 roku.

Zgodnie z najnowszymi danymi z Map Potrzeb Zdrowotnych MZ za 2019 rok, rak nerki w Polsce wiąże się z 82 165,93 latami skorygowanymi o niepełnosprawność (DALY) i 80 073,56 latami przeżyтыми w stanie niepełnosprawności (YLD) oraz powoduje utratę 2 092,37 lat życia (YLL). Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 10.

Tab. 10. Obciążenie chorobą w przypadku nowotworu nerki - dane z Map Potrzeb Zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia za 2019 rok.

	Wartość bezwzględna	Wartość na 100 tys. os.
DALY	82 165,93	213,8
YLD	2 092,37	5,4
YLL	80 073,56	208,3

Źródło: *Mapy Potrzeb Zdrowotnych 2020*

Dla porównania, DALY na 100 000 osób dla raka tchawicy, oskrzeli i płuc wyniosł zgodnie z danymi z Map Potrzeb Zdrowotnych 2020 1845,1, dla raka gruczołu krokowego - 293,2, natomiast dla raka piersi - 465,1.

Obciążenie ekonomiczne

Zaawansowane stadia raka nerki wiążą się ze wzrostem kosztów leczenia tej jednostki chorobowej. Ogólnie sugeruje się, że progresja choroby do stadiów przerzutowych prowadzi do częstszych hospitalizacji i większej liczby przyjęć do opieki paliatywnej. Konsekwentnie, podczas gdy terapie celowane były uważane za główny czynnik kosztowy dla całkowitych

kosztów zaawansowanego RCC, koszt przyjęć do szpitala stał się głównym czynnikiem kosztów leczenia choroby po progresji. Jak wykazano w duńskim narodowym badaniu opartym na rejestrze, wpływ wprowadzenia na rynek terapii celowanej spowodował wyższe koszty leków i leczenia ambulatoryjnego oraz niższe koszty leczenia szpitalnego w porównaniu z erą immunoterapii (tj. IFN), podczas gdy nastąpiła nieznaczna zmiana w kosztach całkowitych [Soerensen 2015].

Francuskie analizy krajowych baz danych szpitali i roszczeń badały wpływ progresji raka nerki na wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej, [Maroun 2013, Maroun 2017] wykazując zmianę w kierunku większego korzystania z hospitalizacji w opiece paliatywnej (43% po progresji vs 24%) [Maroun 2017] i przepisywania leków w szpitalu w okresie po progresji, podczas gdy przepisywanie doustnych terapii celowanych (82% vs 98% przed progresją) [Maroun 2017] oraz stosowanie procedur medycznych i obrazowania uległy zmniejszeniu.

W warunkach polskich leczenie raka nerki w dużej mierze realizowane jest w ramach programu lekowego B.10. Liczbę leczonych osób oraz rozliczonych jednostek rozliczeniowych w związku z realizacją programu lekowego B.10 za IV kwartał 2023 roku przytoczono w tabeli poniżej (Tab. 11). Dane opracowano w oparciu o Uchwałę Nr 5/2024/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2024 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2023 r.

Tab. 11. Sprawozdanie z realizacji programu lekowego B.10 za IV kwartał 2023 roku.

Program lekowy		Produkt rozliczeniowy		Liczba rozliczonych jednostek rozliczeniowych	Liczba osób objętych programem
Numer załącznika	Nazwa	Kod	Nazwa		
B.10	PROGRAM LEKOWY - LECZENIE PACJENTÓW Z RAKIEM NERKI	5.08.07.0000001	HOSPITALIZACJA ZWIĄZANA Z WYKONANIEM PROGRAMU	866	479
B.10	PROGRAM LEKOWY - LECZENIE PACJENTÓW Z RAKIEM NERKI	5.08.07.0000003	HOSPITALIZACJA W TRYBIE JEDNODNIOWYM ZWIĄZANA Z WYKONANIEM PROGRAMU	10 120	1 553
B.10	PROGRAM LEKOWY - LECZENIE PACJENTÓW Z RAKIEM NERKI	5.08.07.0000004	PRZYJĘCIE PACJENTA W TRYBIE AMBULATORYJNYM ZWIĄZANE Z WYKONANIEM PROGRAMU	12 976	2 409
B.10	PROGRAM LEKOWY - LECZENIE PACJENTÓW Z RAKIEM NERKI	5.08.08.0000016	DIAGNOSTYKA W PROGRAMIE LECZENIA PACJENTÓW Z RAKIEM NERKI	1 437	3 128
B.10	LEKI W PROGRAMIE LEKOWYM - LECZENIE PACJENTÓW Z RAKIEM NERKI	5.08.09.0000019	EVEROLIMUSUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	25 810	30
B.10	LEKI W PROGRAMIE LEKOWYM - LECZENIE PACJENTÓW Z RAKIEM NERKI	5.08.09.0000057	SORAFENIBUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	448 000	6

Program lekowy		Produkt rozliczeniowy		Liczba rozliczonych jednostek rozliczeniowych	Liczba osób objętych programem
Numer załącznika	Nazwa	Kod	Nazwa		
B.10	LEKI W PROGRAMIE LEKOWYM - LECZENIE PACJENTÓW Z RAKIEM NERKI	5.08.09.0000058	SUNITINIBUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	2 471 163	882
B.10	LEKI W PROGRAMIE LEKOWYM - LECZENIE PACJENTÓW Z RAKIEM NERKI	5.08.09.0000075	PAZOPANIBUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	75 864 200	545
B.10	LEKI W PROGRAMIE LEKOWYM - LECZENIE PACJENTÓW Z RAKIEM NERKI	5.08.09.0000084	AXITINIBUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	93 362	63
B.10	LEKI W PROGRAMIE LEKOWYM - LECZENIE PACJENTÓW Z RAKIEM NERKI	5.08.09.0000086	IPILIMUMABUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	90 640	487
B.10	LEKI W PROGRAMIE LEKOWYM - LECZENIE PACJENTÓW Z RAKIEM NERKI	5.08.09.0000109	NIVOLUMABUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	3 204 620	1 383
B.10	LEKI W PROGRAMIE LEKOWYM - LECZENIE PACJENTÓW Z RAKIEM NERKI	5.08.09.0000116	TEMSIROLIMUSUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	10 774	27
B.10	LEKI W PROGRAMIE LEKOWYM - LECZENIE PACJENTÓW Z RAKIEM NERKI	5.08.09.0000145	CABOZANTINIBUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	7 471 350	1 085
B.10	LEKI W PROGRAMIE LEKOWYM - LECZENIE PACJENTÓW Z RAKIEM NERKI	5.08.09.0000148	PEMBROLIZUMABUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	27 094	105

Poza kosztami bezpośrednimi leczenia raka nerki, kolejną, niezwykle istotną kwestię stanowią koszty pośrednie.

Tylko w nielicznych badaniach odnotowano ogólne koszty pośrednie ponoszone przez pacjentów z zaawansowanym RCC i ich opiekunów (np. koszty niemedyce, takie jak koszty niepełnosprawności, usługi socjalne, utrata produktywności z powodu zachorowalności i śmiertelności, czas opiekuna itp.). Na przykład we Francji koszty pośrednie przypisywane zwolnieniom chorobowym i transportowi medycznemu stanowiły 6,7% całkowitych kosztów związanych z zaawansowanym RCC (dane według prognostycznych grup ryzyka nie zostały zgłoszone) [Maroun 2017]. W Polsce nie opublikowano żadnych badań dotyczących kosztów pośrednich ponoszonych przez pacjentów z zaawansowanym RCC lub badań oceniających wpływ progresji choroby na koszty pośrednie.

Zgodnie z danymi KRN większość zachorowań na nowotwory nerki ma miejsce po 45. roku życia, z czego około połowa przypada na populację w średnim wieku (45-64 lat), a druga część na populację po 65. roku życia [KRN; Zysk 2013]. Oznacza to, iż połowa zachorowań

dotyczy osób w wieku produkcyjnym, które mogą być objęte z tytułu zachorowania absenteizmem i prezenteizmem, tudzież wymagać przejścia na rentę. W przypadku osób starszych natomiast mogą zachodzić koszty pośrednie po stronie opiekuna.

Największą część kosztów pośrednich towarzyszących rakowi nerki stanowią koszty związane z niezdolnością do pracy spowodowaną RCC. Jak wskazują dane udostępnione przez Zakład Ubezpieczeń Społecznych (ZUS), roczne koszty ponoszone z tego tytułu (ICD-10, C64) wynoszą około 42,9 mln zł [Zyśk 2013].

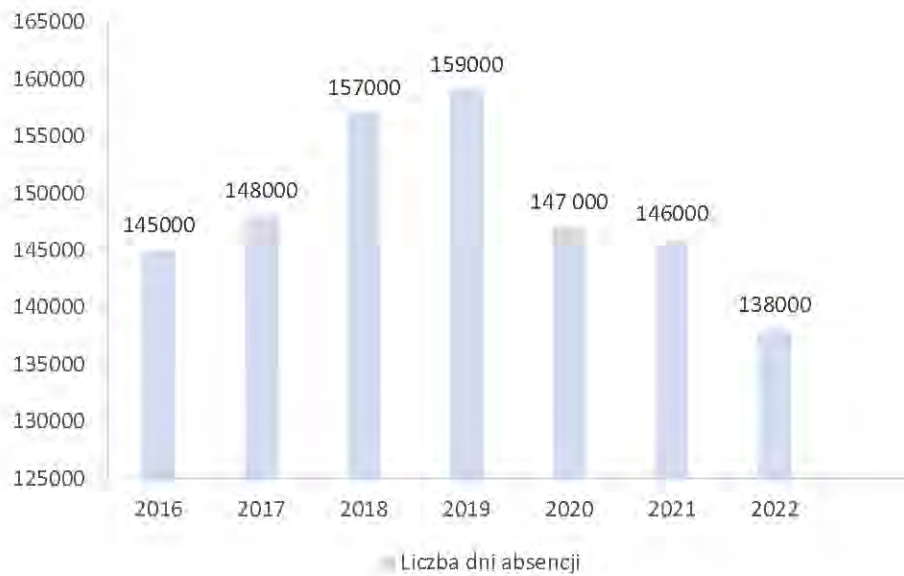
Powyższa kwota obejmuje:

- wydatki na renty z tytułu niezdolności do pracy łącznie z dodatkami pielęgnacyjnymi przysługującymi z tytułu tej niezdolności, ponoszone ze środków Funduszu Ubezpieczeń Społecznych (FUS);
- wydatki na renty socjalne, pokrywane ze środków budżetu państwa;
- wydatki na absencję chorobową, czyli czasową niezdolność do pracy z tytułu choroby własnej oraz zasiłki chorobowe wypłacane przez ZUS ze środków FUS;
- wydatki na świadczenia rehabilitacyjne z FUS;
- wydatki na rehabilitację leczniczą w ramach prewencji rentowej ZUS, pokrywane z FUS [Zyśk 2013].

W świetle wydatków NFZ koszty ponoszone z tytułu RCC przez ZUS mogą wydawać się niewysokie, jednak ich wartość determinowana jest w głównej mierze późnym rozpoznawaniem tego nowotworu i relatywnie krótkim przeżyciem w stadium uogólnionym [Zyśk 2013].

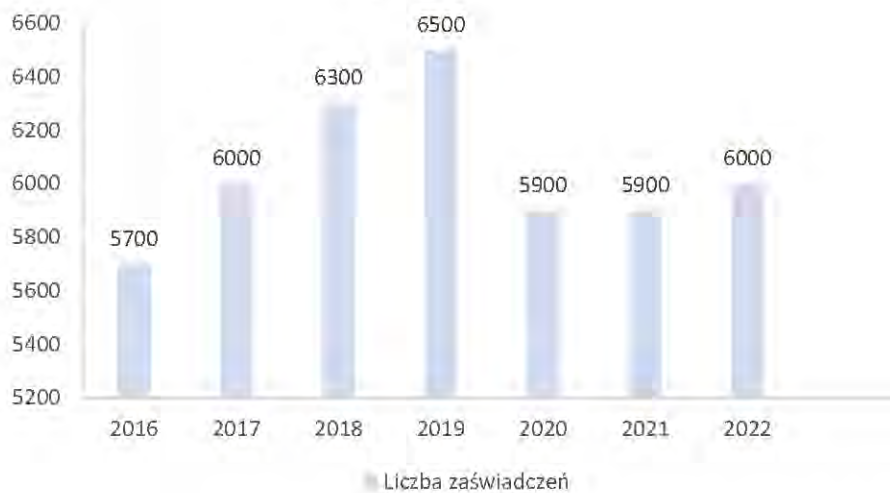
Zgodnie z danymi z Map Potrzeb Zdrowotnych MZ 2020 obejmującymi wartości za 2016-2022 rok, w związku z rozpoznaniem ICD-10: C-64 Nowotwór złośliwy nerki z wyłączeniem miedniczki nerkowej odnotowano 138 000 dni absencji w populacji w wieku 19-65 lat w 2022 roku. W latach 2016-2019 widać trend wzrostowy. Spadek liczby dni absencji w latach 2020-2022 wynika najprawdopodobniej z pandemii COVID-19. Szczegółowe dane przedstawiono na Rys. 2.

Rys. 2. Liczba dni absencji związanych z rakiem nerki.



Źródło: Opracowanie DAiS na podstawie danych z ZUS [ZUS]

Rys. 3. Liczba zaświadczeń związanych z rakiem nerki.



Źródło: Opracowanie DAiS na podstawie danych z ZUS [ZUS]

Średnia długość absencji osób w wieku produkcyjnym wyniosła w 2022 roku 22 dni w przypadku kobiet oraz 23 dni w przypadku mężczyzn - patrz Rys. 4.

Rys. 4. Średnia długość absencji z powodu raka nerki.



Źródło: Opracowanie DAiS na podstawie danych z ZUS

2.6 Niezaspokojona potrzeba medyczna

Rak nerki stanowi około 2,4% wszystkich nowych przypadków raka na świecie [Makino 2022]. W 2018 r. globalny, standaryzowany pod względem wieku współczynnik zapadalności na raka nerki wyniósł 4,5 na 100 000, a nowe przypadki wyniosły około 400 000 [Globocan 2022]. Większość (85-90%) wszystkich nowotworów nerek stanowi rak nerkowokomórkowy (RCC) [EAU 2024, NCCN 2024], wśród którego najczęstszym i najbardziej agresywnym podtypem jest rak jasnokomórkowy (70-90%) [NCCN 2024, EAU 2024].

We wczesnych stadiach RCC przebiega bezobjawowo lub daje niespecyficzne objawy na początku choroby [Cohen 2005]. Powoduje to opóźnienie w rozpoznawaniu nowotworu, co prowadzi do tego, że u 17,9-40% pacjentów diagnozowanie następuje po tym, jak choroba osiągnęła już stopień zaawansowany [Gupta 2008]. W przypadku 20-50% pacjentów zdiagnozowanych we wczesnych stadiach po resekcji chirurgicznej następuje progresja do raka z przerzutami [Padala 2020]. Najczęstszymi miejscami przerzutów są ważne narządy, takie jak płuca (45-60%), kości (30-40%), węzły chłonne (22-40%) i wątroba (20-40%) [Bianchi 2012, Delacroix 2012]. Wpływając na ważne narządy, choroba przerzutowa zwiększa nasilenie objawów, prowadząc do złego rokowania.

Zaawansowany lub przerzutowy RCC pozostaje nieuleczalny. Według Europejskiego Towarzystwa Onkologii Medycznej (ESMO) 5-letnie przeżycie całkowite (OS) wynosi 32% u pacjentów zaliczonych do korzystnego rokowania i 19,5% w przypadku pośredniego rokowania [ESMO 2021]. W ostatnio opublikowanych badaniach z rzeczywistej praktyki klinicznej, wykazano, że mediana OS wyniosła do 63 miesięcy w przypadku pacjentów o korzystnym rokowaniu (rokowanie według IMDC) i do 10 miesięcy w przypadku pacjentów

z niekorzystnym rokowaniem – pacjenci leczeni do 2015 r. [Goebell 2018, Hawkins 2020, Schmidinger 2020, Mosca 2021]. W przypadku pacjentów z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem według IMDC, którzy byli leczeni w latach 2018-2021, mediana OS wynosiła do 32,5 miesięcy [Geynisman 2022]. Szczegółowe dane podsumowano w Tab. 12.

Tab. 12. Przeżycie pacjentów z przerzutowym rakiem nerki.

	Przeżycie całkowite, mediana (95% CI)	Przeżycie wolne od progresji, mediana (95% CI)
Nieleczeni pacjenci	9,2 miesiące (9,7 miesiące w przypadku pacjentów leczonych inhibitorami innymi niż kinazy tyrozynowej) – badanie populacyjne [Wahlgren 2013]	3 miesiące (ramię placebo w badaniu III fazy, podgrupa wcześniej nieleczonych; n=78) [Sternberg 2013]
Pacjenci otrzymujący I linię leczenia terapią celowaną		
Wszystkie kategorie rokownicze	20,9 miesiące (19,6; 22,5) (dane RWE) [Ko 2014]	7,2 miesiące (6,7; 7,7) (dane RWE) [Ko 2014]
Korzystne rokowanie	43,2 miesiące (31,4; 50,1) (baza danych <i>IMDC Consortium</i>) [Heng 2013] 39,7 miesiące (NA) (Dane RWE 2008-2015, UK) [Hawkins 2020] 63 miesiące (50,5; 76,4) (dane RWE 2012-2015, Włochy) [Mosca 2021]	54 miesiące (49,5; 58,8) (dane RWE 2012-2015, Włochy) [Mosca 2021]
Pośrednie i niekorzystne rokowanie	17,1 miesiące [Heng 2013] 14,7 miesiące (13,3; 16,5) [Ko 2014] 15,8 miesiące (NA) w przypadku pośredniego rokowania i 6,1 (NA) miesiące w przypadku niekorzystnego rokowania (Dane RWE 2008-2015, Wielka Brytania) [Hawkins 2020] 33,5 miesiące (20,5; 46,6) w przypadku pośredniego rokowania i 10,0 miesiące (4,5; 19,8) w przypadku niekorzystnego rokowania (Dane RWE 2014-2018, 9 europejskich krajów) [Schmidinger 2020] 32,5 miesiące (24,7; NR) (Dane RWE 2018-2021, Stany Zjednoczone) [Geynisman 2022]	5,6 miesiące (5,3; 6,1) [Ko 2014] 11,1 miesiące (7,5; 15) (Dane RWE 2018-2021, Stany Zjednoczone) [Geynisman 2022]

NA – brak danych (ang. *not available*); NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*); RWE – dane z rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *real world evidence*).

W przypadku pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym z przerzutami obserwuje się szybką progresję choroby, co niekorzystnie wpływa na ich i tak już pogarszającą się sprawność, pogorszenie jakości życia i złe rokowanie [Heng 2013]. W praktyce klinicznej około połowa chorych leczonych w I linii (40-68%) otrzyma leczenie drugiego rzutu, a 16% z nich otrzyma leczenie trzeciego rzutu [ESMO 2021, Santini 2021, Eggers 2017]. Dlatego od 32% do 60% pacjentów z zaawansowanym RCC otrzyma tylko jedną linię terapii [ESMO 2021, Geynisman 2022, Eggers 2017]. Podkreśla to potrzebę maksymalizacji korzyści w zakresie przeżycia wynikających z terapii pierwszego rzutu.

Zaawansowany RCC wymaga różnorodnych opcji terapeutycznych, aby umożliwić podejście terapeutyczne uwzględniające zarówno charakterystykę pacjenta jak i nowotworu. Chociaż poczyniono postępy w leczeniu zaawansowanego RCC, włączając kombinacje CPI (inhibitory punktu kontrolnego, ang. *check-point inhibitors*) jako standardowe postępowanie terapeutyczne, nadal istnieje niezaspokojona potrzeba na nową, skuteczną i tolerowaną opcję leczenia, która poprawiłaby kontrolę choroby, opóźniła postęp choroby i poprawiła przeżycie całkowite przy jednoczesnym utrzymaniu jakości życia pacjentów:

- W ostatnich latach zatwierdzono wiele nowych opcji terapeutycznych, a wytyczne zalecają skojarzenie CPI z TKI jako preferowaną strategię leczenia pierwszego rzutu zaawansowanego RCC (patrz rozdział 2.8).
- Obecnie dostępne kombinacje stosowane w I linii leczenia zapewniają medianę czasu przeżycia wolnego od progresji w zakresie od 11,6 do 23,3 miesiący przy raportowanym współczynniku ryzyka (HR) w zakresie od 0,39 do 0,73 (vs sunitynib) i HR dla przeżycia całkowitego w zakresie od 0,68 do 0,80 (vs sunitynib) [Bedke 2022, Cella 2019, Choueiri 2020, Motzer 2022, Motzer 2022a, Rini 2021].
- Oprócz znacznego obciążenia klinicznego związanego z zaawansowanym RCC, jakość życia pacjentów z zaawansowaną chorobą pogarszają objawy związane z chorobą i zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem [Chen 2020, de Groot 2018]. Chociaż postęp w leczeniu poprawił wyniki w zakresie przeżycia pacjentów, wiele terapii nie poprawia jakości życia pacjentów lub poprawia ją jedynie w niewielkim stopniu [Chen 2020, Cella 2019, Procopio 2020]. Ipilimumab + niwolumab to jedyne skojarzenie, które wykazało poprawę jakości życia w porównaniu z sunitynibem podczas pierwszych 6 miesięcy leczenia pacjentów z zaawansowanym RCC o pośrednim/niekorzystnym rokowaniu [FKSI-19 (*Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index-19*) i EQ-5D-5L], [EMA Opdivo, Motzer 2019, Motzer 2018]. Chociaż oceny jakości życia po wydłużonym okresie obserwacji z medianą wynoszącą 59 i 67,7 miesiący wykazały spójne wyniki na korzyść skojarzenia ipilimumab + niwolumab, co zaobserwowano w wynikach wizualno-analogowej skali FKSI-19, FKSI-DRS (ang. *Disease-Related Symptom*) i EQ-5D-3L, jedynie różnica w FKSI-19 DRS uzyskała wynik istotny statystycznie [Cella 2019, Motzer 2022, Cella 2019a, Cella 2022]. W związku z powyższym, pozostaje

niezaspokojone zapotrzebowanie na leczenie poprawiające jakość życia pacjentów z zaawansowanym RCC.

- Na podstawie wyników badania CheckMate 9ER *European Society for Medical Oncology* (ESMO), *European Association of Urology* (EAU) i *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), w 2022 zaktualizowały swoje wytyczne dotyczące praktyki klinicznej, zalecając stosowanie leku kabozantynib w skojarzeniu z lekiem niwolumab jako jedną z preferowanych metod leczenia pierwszego rzutu u wszystkich pacjentów z zaawansowanym RCC. Aktualizacje te odzwierciedlają wartość tej opcji leczenia, oraz ilustrują potrzebę opracowania nowej opcji terapeutycznej dla pacjentów w I linii leczenia zaawansowanego RCC, która wydłuży oczekiwaną długość życia, opóźni progresję i poprawi kontrolę choroby przy jednoczesnym utrzymaniu jakości życia u wszystkich pacjentów.

2.7 Aktualne postępowanie medyczne

Schemat leczenia raka nerki w dużej mierze zależy od wielkości guza oraz stopnia rozprzestrzenienia raka. Poniżej scharakteryzowano metody wykorzystywane w leczeniu raka nerki.

Chirurgia

Standardem terapii miejscowo zaawansowanego raka nerki jest resekcja chirurgiczna [Makota 2010]. Najczęściej wykonywanym zabiegiem w przypadku zlokalizowanego raka nerki jest nefrektomia radykalna, która obejmuje doszczętne usunięcie nerki z guzem, torebką tłuszczową, blaszkami powięzi nerkowej, nadnerczem oraz regionalnymi węzłami chłonnymi [Szczeklik 2023]. Przedoperacyjna embolizacja tętnic nerkowych nie ma uzasadnienia, bowiem u chorych poddawanych takiemu zabiegowi odnotowano bowiem dłuższy czas trwania operacji, większą utratę krwi, dłuższy czas hospitalizacji i wyższą śmiertelność okołoperacyjną. W przypadku, gdy doszczętne usunięcie tkanek nowotworowych jest niemożliwe, a duży guz lub masywne przerzuty są przyczyną powikłań ze strony innych narządów, można rozważyć paliatywną nefrektomię [Szczeklik 2023, PTOK 2022].

W grupie wybranych chorych (u pacjentów z niewielkim guzem [do 4 cm] znajdującym się w obrębie dolnego lub górnego bieguna nerki bądź obwodowo w środkowej części nerki) można wykonać operacje nerkooszczędzającą, która polega na usunięciu guza z marginesem zdrowych tkanek i pozostawieniu niezmięnionej części nerki.

Leczenie operacyjne raka nerkowokomórkowego z przerzutami może przynieść korzyści jedynie w przypadku technicznych możliwości usunięcia wszystkich zmian przerzutowych. W przypadku większości pacjentów leczenie chirurgiczne ma charakter paliatywny i powinno być skojarzone z uzupełniającym leczeniem systemowym [Ljungberg 2003].

Techniki małoinwazyjne

Techniki małoinwazyjne (przezskórna ablacja wiązką radiową, krioablacja, ablacja laserowa, ablacja zorganizowaną wiązką ultradźwiękową) w ograniczonych przypadkach stanowią alternatywę dla leczenia operacyjnego. Procedury te stosuje się przede wszystkim w przypadku chorych obciążonych dużym ryzykiem okołoperacyjnym [PTOK 2022, Hrab 2011].

Chemioterapia

W przypadku leczenia raka nerkowokomórkowego, klasyczna chemioterapia jest nieskuteczna u zdecydowanej większości pacjentów (wyjątek stanowi rak z kanalików zbiorczych lub rak rdzeniasty nerki, w przypadku których sugeruje się zastosowanie klasycznej chemioterapii np. schemat cisplatyna z gemcytabiną, MVAC) [Szczeklik 2023, PTOK 2022, Banumathy 2010].

Radioterapia

Rak nerki uważany jest za umiarkowanie promieniowrażliwy nowotwór [DiBiase 1997, Wronski 1997]. Radioterapia uzupełniająca po zabiegu operacyjnym nie jest rutynowym postępowaniem terapeutycznym. Radioterapia przedoperacyjna może być stosowana w przypadkach guzów nieresekcyjnych [Pęczkowski 2007].

Leczenie systemowe

Poniższe informacje odnoszą się do leczenia 1. linii chorych na jasnokomórkowego RCC i pochodzą z najnowszych polskich wytycznych leczenia RCC - PTOK z 2022 roku.

U chorych po radykalnym chirurgicznym usunięciu raka nerkowokomórkowego nie zaleca się systemowego leczenia uzupełniającego [PTOK 2022].

Leczenie bewacyzumabem w skojarzeniu z interferonem- α nie poprawia czasu przeżycia całkowitego w porównaniu z samym interferonem- α i nie jest postępowaniem z wyboru [PTOK 2022].

Sunitynib i pazopanib są lekami o porównywalnej aktywności u chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego z grupy o dobrym i pośrednim rokowaniu. Sunitynib i pazopanib stanowią opcję w leczeniu chorych o pośrednim rokowaniu w przypadku braku dostępu do kabozantynibu, immunoterapii lub immunoterapii skojarzonej z inhibitorami kinaz [PTOK 2022].

Aksytynib w monoterapii nie powinien być stosowany w pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego [PTOK 2022].

Tiwozanib, z uwagi na korzystny profil bezpieczeństwa, stanowi opcję leczenia pierwszej linii u chorych na jasnokomórkowego RCC z grupy o korzystnym rokowaniu [PTOK 2022].

Kabozantynib jest bardziej aktywny niż sunitynib w leczeniu chorych na jasnokomórkowego raka nerki z grupy pośredniego i niekorzystnego rokowania w odniesieniu do przeżycia

wolnego od progresji, ale nie udowodniono wpływu na czas całkowitego przeżycia. Zastosowanie kabozantynibu powinno być rozważane u chorych na raka jasnokomórkowego nerki z grupy pośredniego i niekorzystnego rokowania z przeciwwskazaniami do terapii opartych na inhibitorach punktów kontrolnych, szczególnie w przypadku konieczności uzyskania szybkiej odpowiedzi [PTOK 2022].

Temsirolimus poprawia rokowanie chorych na raka nerkowokomórkowego należących do grupy niekorzystnego rokowania, jednak korzyści kliniczne są bardzo ograniczone w porównaniu z innymi terapiami [PTOK 2022].

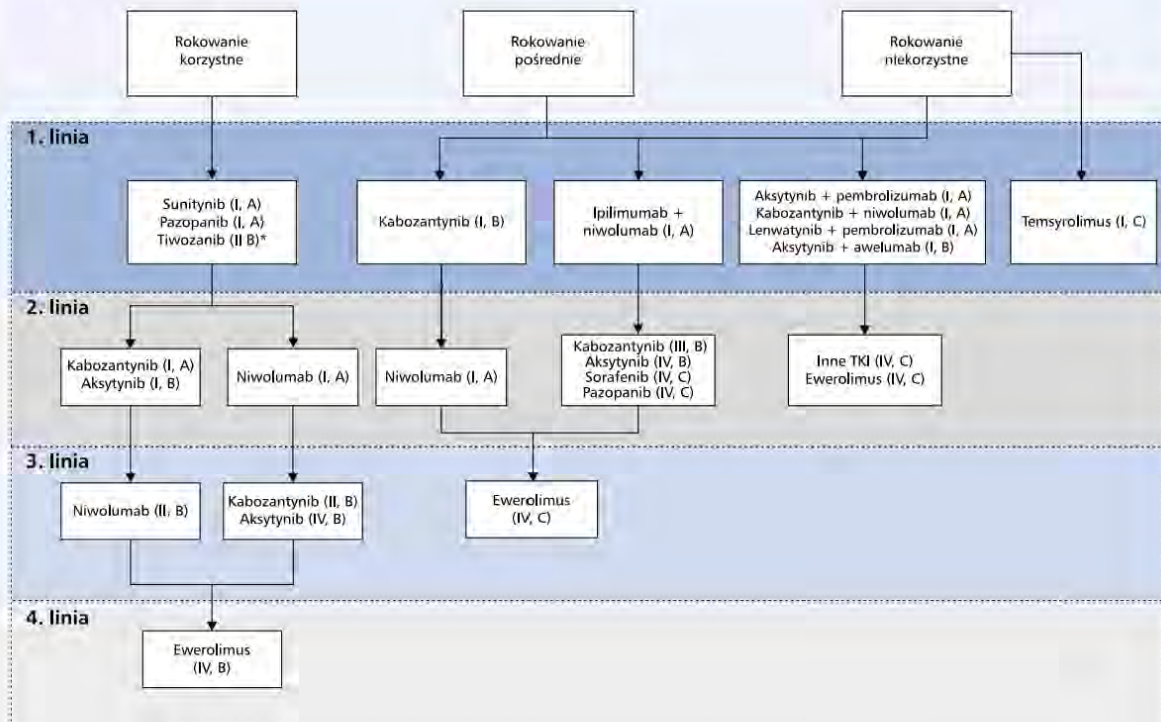
Zastosowanie skojarzenia niwolumabu i ipilimumabu u chorych na raka nerkowokomórkowego należących do grupy pośredniego i niekorzystnego rokowania znamiennie poprawia rokowanie w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji i całkowitego w porównaniu z sunitynibem [PTOK 2022].

Skojarzenie pembrolizumabu z aksytynibem, **niwolumabu z kabozantynibem** oraz pembrolizumabu z lenwatinibem w porównaniu do sunitynibu u chorych na raka nerkowokomórkowego **znamiennie poprawia rokowanie** w zakresie przeżycia wolnego od progresji i całkowitego, jednocześnie wiążąc się z **bardzo niskim ryzykiem braku korzyści z zastosowanego leczenia** [PTOK 2022].

Skojarzenie pembrolizumabu z aksytynibem oraz niwolumabu z kabozantynibem w grupie chorych o korzystnym rokowaniu ma aktywność porównywalną z monoterapią inhibitorów kinazy tyrozynowej [PTOK 2022].

Na wykresie poniżej przedstawiono schemat leczenia zaawansowanego jasnokomórkowego raka nerki. Niniejszy schemat pochodzi z najnowszych polskich wytycznych leczenia RCC, tj. aktualizacji z maja 2022 roku [PTOK 2022].

Rys. 5. Schemat leczenia zaawansowanego jasnokomórkowego raka nerki [PTOK 2022].



2.8 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 24.10.2024. Zidentyfikowano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- 1) Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), aktualizacja z 2022 roku [PTOK 2022];
- 2) *European Association of Urology* (EAU) z 2024 roku [EAU 2024];
- 3) *European Society For Medical Oncology* (ESMO) z 2021 roku [ESMO 2021];
- 4) *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) z 2024 roku [NCCN 2024];
- 5) *Kidney Cancer Research Network of Canada* z 2019 roku, aktualizacja z 2021 roku [KCRNC 2019; KCRNC 2021];
- 6) *Alberta Health Services* (AHS) z 2023 roku [AHS 2023].

Zalecenia postępowania terapeutycznego opisane w 7 zidentyfikowanych dokumentach podsumowano w tabeli poniżej (Tab. 13).

Tab. 13. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2022 (Polska)	<p>I linia leczenia:</p> <p>Rokowanie korzystne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sunitynib [I, A] • pazopanib [I, A] • tiwozanib [II, B] <p>Rokowanie pośrednie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kabozantynib [I, B] • kabozantynib + niwolumab [I, A] • ipilimumab + niwolumab [I, A] • aksytynib + pembrolizumab [I, A] • aksytynib + awelumab [I, B] • lenwatynib + pembrolizumab [I, A] <p>Rokowanie niekorzystne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kabozantynib [I, B] • kabozantynib + niwolumab [I, A] • ipilimumab + niwolumab [I, A] • aksytynib + pembrolizumab [I, A] • aksytynib + awelumab [I, B] • lenwatynib + pembrolizumab [I, A] • temsyrolimus [I, C] <p><i>Poziomy jakości dowodów naukowych:</i></p> <p><i>I – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub z metaanaliz badań klinicznych z randomizacją</i></p> <p><i>II – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych</i></p> <p><i>III – dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych</i></p> <p><i>IV – dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w praktyce klinicznej i/lub z opinii ekspertów</i></p> <p><i>Kategorie rekomendacji:</i></p> <p><i>A – wskazania jednoznacznie potwierdzone i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej</i></p> <p><i>B – wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej</i></p> <p><i>C – wskazania określone indywidualnie</i></p>
EAU 2024 (Europa)	<p>I linia leczenia:</p> <p>Korzystny profil ryzyka wg IMDC:</p> <ul style="list-style-type: none"> • standardowa terapia: <ul style="list-style-type: none"> ○ kabozantynib + niwolumab (1B)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> ○ pembrolizumab + aksytynib (1B) ○ pembrolizumab + lenwatynib (1B) ○ pazopanib (1B) ○ sunitynib (1B) <p>Pośredni i niekorzystny profil ryzyka wg IMDC:</p> <ul style="list-style-type: none"> • standardowa terapia: <ul style="list-style-type: none"> ○ kabozantynib + niwolumab (1B) ○ pembrolizumab + aksytynib (1B) ○ niwolumab + ipilimumab (1B) ○ pembrolizumab + lenwatynib (1B) • opcjonalne terapie, w przypadku pacjentów, którzy nie mogą dostać lub nie tolerują inhibitorów punktów kontrolnych: <ul style="list-style-type: none"> ○ kabozantynib (2A) ○ sunitynib (1B) ○ pazopanib* (1B) <p><i>*pazopanib tylko w przypadku choroby z pośrednim rokowaniem</i> <i>Poziomy jakości dowodów naukowych:</i> <i>(1B) = na podstawie randomizowanego kontrolowanego badania fazy 3.</i> <i>(2A) = na podstawie dobrze zaprojektowanego badania bez randomizacji lub analizy podgrup w randomizowanym kontrolowanym badaniu.</i></p>
ESMO 2021 (Europa)	<p>I linia leczenia:</p> <p>Niskie ryzyko:</p> <ul style="list-style-type: none"> • lenwatynib + pembrolizumab [IA] • aksytynib + pembrolizumab [IA] • kabozantynib + niwolumab [IA] <p>Opcjonalna terapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sunitynib [IA] • pazopanib [IA] • tiwozanib [II, B] <p>Pośrednie i niekorzystne ryzyko:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ipilimumab + niwolumab [IA] • lenwatynib + pembrolizumab [IA] • aksytynib + pembrolizumab [IA] • kabozantynib + niwolumab [IA] <p>Opcjonalna terapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sunitynib [IA] • pazopanib [IA] • tiwozanib [II, B] • kabozantynib [II, A] <p><i>Kategorie dowodów:</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>I - dowody oparte na wynikach co najmniej jednego prawidłowo zaplanowanego badania klinicznego z randomizacją i grupą kontrolną lub metaanalizy poprawnie przeprowadzonych homogenicznych badań klinicznych</i></p> <p><i>Poziom rekomendacji:</i></p> <p><i>A - silne dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania i znacznej korzyści klinicznej, zdecydowanie uzasadniające postępowanie</i></p>
NCCN 2024 (Stany Zjednoczone)	<p>I linia leczenia (w przypadku jasnokomórkowego RCC o korzystnym rokowaniu):</p> <ul style="list-style-type: none"> • preferowane schematy: <ul style="list-style-type: none"> ○ kabozantynib + niwolumab [1] ○ aksytynib + pembrolizumab [1] ○ lenwatynib + pembrolizumab [1] • inne rekomendowane schematy: <ul style="list-style-type: none"> ○ ipilimumab + niwolumab [2A] ○ kabozantynib [2B] ○ aksytynib + awelumab [2A] ○ pazopanib [2A] ○ sunitynib [2A] • użyteczne w niektórych sytuacjach: <ul style="list-style-type: none"> ○ aksytynib [2B] ○ duże dawki IL-2 [2B] ○ aktywna kontrola [2A] <p>I linia leczenia (w przypadku jasnokomórkowego RCC o pośrednim lub niekorzystnym rokowaniu):</p> <ul style="list-style-type: none"> • preferowane schematy: <ul style="list-style-type: none"> ○ kabozantynib + niwolumab [1] ○ ipilimumab + niwolumab [1] ○ aksytynib + pembrolizumab [1] ○ lenwatynib + pembrolizumab [1] ○ kabozantynib [2A] • inne rekomendowane schematy: <ul style="list-style-type: none"> ○ pazopanib [2A] ○ sunitynib [2A] ○ aksytynib + awelumab [2A] • użyteczne w niektórych sytuacjach: <ul style="list-style-type: none"> ○ aksytynib [2B] ○ duże dawki IL-2 [3] ○ temsyrolimus [3] <p><i>Kategoria:</i></p> <p><i>1 - rekomendacja na podstawie dowodu o wysokiej jakości (np. randomizowane badania kliniczne), powszechna zgoda wśród członków NCC</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>2A - rekomendacja na podstawie dowodu o niskiej jakości, powszechna zgoda wśród członków NCC</p> <p>2B - rekomendacja na podstawie dowodów o niskiej jakości i brak konsensusu wśród członków NCC</p> <p>3 - rekomendacja na podstawie dowodu o jakiegokolwiek jakości, związana z dużymi rozbieżnościami opinii</p>
KCRNC 2019, aktualizacja 2021 (Kanada)	<p>I linia leczenia (w przypadku pacjentów z niskim ryzykiem wg IMDC):</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapie preferowane: <ul style="list-style-type: none"> ○ kabozantynib + niwolumab ○ aksytynib + pembrolizumab ○ lenwatynib + pembrolizumab • terapie opcjonalne: <ul style="list-style-type: none"> ○ sunitynib ○ pazopanib ○ aksytynib + awelumab ○ aktywny nadzór <p>I linia leczenia (w przypadku pacjentów z pośrednim/wysokim ryzykiem wg IMDC):</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapie preferowane: <ul style="list-style-type: none"> ○ ipilimumab + niwolumab ○ aksytynib + pembrolizumab ○ niwolumab + kabozantynib ○ lenwatynib + pembrolizumab • terapie opcjonalne: <ul style="list-style-type: none"> ○ sunitynib ○ pazopanib ○ aksytynib + awelumab ○ kabozantynib ○ aktywny nadzór
AHS 2023 (Kanada)	<p>I linia leczenia (niskie ryzyko):</p> <ul style="list-style-type: none"> • pembrolizumab + aksytynib • sunitynib • pazopanib <p>I linia leczenia (pośrednie i wysokie ryzyko):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ipilimumab + niwolumab • pembrolizumab + aksytynib

W przeważającej większości zidentyfikowanych wytycznych (poza kanadyjskimi wytycznymi Alberta Health System z 2023 roku) pojawia się informacja na temat pozycjonowania leku kabozantynib w skojarzeniu z lekiem niwolumab w ścieżce terapeutycznej 1. linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego. W polskich wytycznych PTOK z 2022 roku zarówno w przypadku pacjentów o rokowaniu pośrednim, jak i tych o rokowaniu

niekorzystnym lek kabozantynib, zarówno w skojarzeniu z lekiem niwolumab, jak i w monoterapii jest zalecaną opcją terapeutyczną, a zalecenie dotyczące terapii skojarzonej, stanowiącej przedmiot niniejszego wniosku cechuje poziom i jakość rekomendacji IA, co oznacza, że dowody pochodzą z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub z metaanaliz badań klinicznych z randomizacją, a wskazania są jednoznacznie potwierdzone i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej. Wytyczne PTOK 2022 wskazują, że:

- Skojarzenie leku kabozantynib z lekiem niwolumab (I, A) w porównaniu do zastosowania leku sunitynib u chorych na raka nerkowokomórkowego znamienne poprawia rokowanie w zakresie przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego, jednocześnie wiążąc się z bardzo niskim ryzykiem braku korzyści z zastosowanego leczenia.

Wytyczne europejskie ESMO z 2021 roku, EAU z 2024 roku oraz kanadyjskie wytyczne KCRNC z 2021 roku zalecają skojarzenie leków kabozantynib i niwolumab jako standardową, preferowaną terapię niezależnie od profilu ryzyka. Poziom rekomendacji określono jako IA i IB odpowiednio w przypadku wytycznych ESMO i EAU, przy czym kategoria B oznacza silne pośrednie dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, uzasadniające postępowanie.

Najnowsze, amerykańskie wytyczne NCCN, wersja 3.2024, również wymieniają lek kabozantynib w skojarzeniu z lekiem niwolumab jako jeden z trzech preferowanych schematów terapii w przypadku zarówno korzystnego, jak i pośredniego oraz niekorzystnego profilu ryzyka, określając poziom rekomendacji jako 1, tj. rekomendacji na podstawie dowodu o wysokiej jakości (np. randomizowane badania kliniczne), powszechna zgoda wśród członków NCC.

Podsumowując, w myśl aktualnych wytycznych klinicznych dużych, opiniotwórczych organizacji onkologicznych i urologicznych ogólnoeuropejskich oraz amerykańskich lek kabozantynib w skojarzeniu z lekiem niwolumab jest rekomendowaną opcją terapeutyczną 1. linii leczenia raka nerkowokomórkowego, o dobrze udokumentowanym profilu skuteczności i bezpieczeństwa.

2.9 Wybór populacji docelowej

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, produkt leczniczy Cabometyx® (kabozantynib) w skojarzeniu z lekiem niwolumab jest wskazany do leczenia 1. linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u dorosłych pacjentów.

W CheckMate 9ER - badaniu III fazy z udziałem wcześniej nieleczonych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, przeprowadzonym na przestrzeni ostatnich lat, dotyczącym leczenia skojarzonego lekami kabozantynib i niwolumab wykazano, że to połączenie prowadziło do podwojenia czasu przeżycia wolnego od progresji, zwiększało

wskaźnik odpowiedzi na leczenie oraz istotnie wydłużyło czas przeżycia całkowitego w porównaniu do terapii lekiem sunitynib u pacjentów z nieleczonym uprzednio rakiem nerkowokomórkowym [Choueiri 2021].

Obecnie skojarzenie leków kabozantynib i niwolumab jest preferowaną terapią raka nerkowokomórkowego, co znajduje odzwierciedlenie w najnowszych wytycznych klinicznych.

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi klinicznymi postępowania w zaawansowanym lub przerzutowym raku nerkowokomórkowym [ESMO 2021; EAU 2024; NCCN 2024; PTOK 2022], lek kabozantynib w skojarzeniu z lekiem niwolumab jest preferowaną terapią pierwszego rzutu.

Ze względu na zwężenie rekomendacji PTOK do pacjentów o rokowaniu pośrednim oraz niekorzystnym, a także zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych, w ramach niniejszego wniosku zdecydowano się ograniczyć wnioskowaną populację do tych dwóch kategorii rokowniczych.

Z tego względu populację docelową dla wnioskowanego leku kabozantynib stosowanego w skojarzeniu z lekiem niwolumab stanowią dorośli pacjenci z rakiem nerkowokomórkowym uprzednio nieleczeni o rokowaniu pośrednim i niekorzystnym - jest to wskazanie zgodne ze wskazaniem zarejestrowanym, a dodatkowo zalecane przez wytyczne kliniczne jako preferowane i o skuteczności udowodnionej w ramach badania klinicznego.

3 Interwencja

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu leku kabozantynib w leczeniu zaawansowanego raka nerki do obrotu została wydana 21 lipca 2016 roku. We wnioskowanym wskazaniu kabozantynib stosowany w skojarzeniu z niwolumabem został zarejestrowany przez EMA: 25 lutego 2021 roku.

Lek kabozantynib w leczeniu zaawansowanego raka nerki został zarejestrowany przez U.S. Food and Drug Administration (FDA) 25 kwietnia 2016 roku. We wnioskowanym wskazaniu kabozantynib stosowany w skojarzeniu z niwolumabem został zarejestrowany przez EMA: 22 stycznia 2021 roku.

3.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Lek kabozantynib w skojarzeniu z lekiem niwolumab jest zarejestrowany m.in. w leczeniu 1. linii raka nerkowokomórkowego. Szczegółowe dane dotyczące statusu rejestracyjnego wnioskowanego produktu leczniczego przedstawiono w Tab. 14.

Tab. 14. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Komisja Europejska: 21 lipca 2016 roku w raku nerki; 25.02.2021 we wnioskowanym wskazaniu Amerykańska Agencja ds. Leków (FDA): 25 kwietnia 2016 roku; 22.01.2021 we wnioskowanym wskazaniu
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Rak nerkowokomórkowy (RCC) Produkt leczniczy Cabometyx® w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego: <ul style="list-style-type: none">• jako pierwsza linia leczenia dorosłych pacjentów z grupy pośredniego lub niekorzystnego ryzyka• u dorosłych pacjentów, u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF). Produkt leczniczy Cabometyx® w skojarzeniu z lekiem niwolumab jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u dorosłych pacjentów. Rak wątrobowokomórkowy (HCC) Produkt leczniczy Cabometyx® jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu raka wątrobowokomórkowego (HCC) u dorosłych uprzednio leczonych lekiem sorafenib. Zróżnicowany rak tarczycy (DTC) Produkt leczniczy CABOMETYX w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy u dorosłych

	pacjentów z opornością na jod promieniotwórczy lub niekwalifikujących się do tej terapii, u których stwierdzono progresję choroby w czasie poprzedniego leczenia systemowego lub po jego zakończeniu.
Status leku sierocego	Nie.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.

3.2 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące leku kabozantynib. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 15. podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego [ChPL Cabometryx®].

Tab. 15. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Cabometryx (kabozantynib), 20 mg, 30 tabl., kod EAN: 3582186003947; Cabometryx (kabozantynib), 40 mg, 30 tabl., kod EAN: 3582186003954.
Kod ATC	ATC L01EX07
Substancja czynna	(S)-jabłczan kabozantynibu
Wnioskowane wskazanie	W skojarzeniu z lekiem niwolumab w leczeniu 1. linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u dorosłych pacjentów
Dawkowanie	Zalecana dawka produktu leczniczego Cabometryx® wynosi 40 mg raz na dobę w skojarzeniu z lekiem niwolumab podawanym dożylnie w dawce 240 mg co 2 tygodnie lub 480 mg co 4 tygodnie. Leczenie produktem Cabometryx® należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnych objawów toksyczności. Stosowanie leku niwolumab należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnych objawów toksyczności lub przez okres do 24 miesięcy u pacjentów bez progresji choroby (informacje na temat dawkowania leku niwolumab podano w Charakterystyce Produktu Leczniczego [ChPL] niwolumab)
Droga podania	Podawanie doustne
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

Źródło: ChPL Cabometryx®

3.2.1 Zarejestrowane wskazania

Rak nerkowokomórkowy (RCC)

Produkt leczniczy Cabometyx® w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego:

- jako 1. linia leczenia dorosłych pacjentów z grupy pośredniego lub niekorzystnego ryzyka;
- u dorosłych pacjentów, u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF);

Produkt leczniczy Cabometyx® w skojarzeniu z lekiem niwolumab jest wskazany do leczenia 1. linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u dorosłych pacjentów.

Rak wątrobowokomórkowy (HCC)

Produkt leczniczy Cabometyx® jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu raka wątrobowokomórkowego (HCC) u dorosłych uprzednio leczonych lekiem sorafenib.

Zróżnicowany rak tarczycy (DTC)

Produkt leczniczy Cabometyx® w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy u dorosłych pacjentów z opornością na jod promieniotwórczy lub niekwalifikujących się do tej terapii, u których stwierdzono progresję choroby w czasie poprzedniego leczenia systemowego lub po jego zakończeniu.

3.2.2 Dawkowanie i sposób podania

Produkty lecznicze Cabometyx® tabletki i kabozantynib w kapsułkach nie są równoważne biologicznie i nie należy ich stosować zamiennie.

Cabometyx® w monoterapii

Zalecana dawka produktu Cabometyx® w RCC i HCC wynosi 60 mg raz na dobę. Leczenie należy kontynuować do czasu, w którym pacjent nie będzie już odnosić korzyści klinicznych z leczenia lub do momentu wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności.

Produkt leczniczy Cabometyx® w skojarzeniu z lekiem niwolumab w leczeniu 1. linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego RCC

Zalecana dawka produktu leczniczego Cabometyx® wynosi 40 mg raz na dobę w skojarzeniu z lekiem niwolumab podawanym dożylnie w dawce 240 mg co 2 tygodnie lub 480 mg co 4 tygodnie. Leczenie produktem Cabometyx® należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnych objawów toksyczności. Stosowanie leku niwolumab należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnych objawów toksyczności lub przez okres do 24 miesięcy u pacjentów bez progresji choroby (informacje na temat

dawkowania leku niwolumab podano w Charakterystyce Produktu Leczniczego [ChPL niwolumab).

Modyfikacja leczenia

Postępowanie w razie podejrzanego działania niepożądanego produktu może wymagać czasowego przerwania podawania i (lub) zmniejszenia dawki (patrz tabela poniżej). Jeśli w monoterapii konieczne jest zmniejszenie dawki, zaleca się zmniejszyć ją do 40 mg na dobę, a następnie do 20 mg na dobę.

Gdy Cabometyx[®] jest podawany w skojarzeniu z niwolumabem, zaleca się zmniejszenie dawki leku Cabometyx[®] do 20 mg raz na dobę, a następnie do 20 mg co drugi dzień (w ChPL niwolumabu podano zalecenia dotyczące modyfikacji dawkowania niwolumabu).

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.

W razie pominięcia dawki przez pacjenta, pacjent nie powinien przyjmować pominiętej dawki, jeśli do czasu przyjęcia kolejnej pozostało mniej niż 12 godzin.

Tab. 16. Zalecane modyfikacje dawki produktu Cabometyx[®] w razie wystąpienia działań niepożądanych.

Działanie niepożądane i ciężkość	Modyfikacja leczenia
Działania niepożądane stopnia 1. lub stopnia 2., które są tolerowane i łatwo poddają się leczeniu	Modyfikacja dawki zwykle nie jest konieczna. W zależności od wskazań klinicznych należy wdrożyć odpowiednie leczenie wspomagające.
Działania niepożądane stopnia 2., które nie są tolerowane i nie ustępują pomimo zmniejszenia dawki lub zastosowania leczenia podtrzymującego	Przerwać leczenie do czasu ustąpienia objawu niepożądanego do stopnia ≤1. Włączyć leczenie wspomagające w zależności od wskazań klinicznych. Rozważyć wznowienie leczenia w zmniejszonej dawce.
Działania niepożądane stopnia 3. (z wyjątkiem nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych bez znaczenia klinicznego)	Przerwać leczenie do czasu ustąpienia objawu niepożądanego do stopnia ≤1. Włączyć leczenie wspomagające w zależności od wskazań klinicznych. Wznović leczenie w zmniejszonej dawce.
Działania niepożądane stopnia 4. (z wyjątkiem nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych bez znaczenia klinicznego)	Przerwać leczenie. Wdrożyć odpowiednią opiekę medyczną. Jeśli objaw niepożądany ustąpi do stopnia ≤1, wznowić leczenie w zmniejszonej dawce. Jeśli objaw niepożądany nie ustąpi, trwale zakończyć leczenie.
Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych u pacjentów z RCC leczonych produktem Cabometyx [®] w skojarzeniu z niwolumabem	
Aktywność ALAT lub AspAT > 3-krotność GGN, ale ≤ 10-krotność GGN, jeśli jednocześnie poziom bilirubiny całkowitej nie jest ≥ 2-krotności GGN	Przerwać podawanie produktu leczniczego Cabometyx [®] i niwolumabu do czasu zmniejszenia się nasilenia tych działań niepożądanych do stopnia ≤1.

Działanie niepożądane i ciężkość	Modyfikacja leczenia
	W przypadku podejrzewania reakcji o podłożu immunologicznym można rozważyć podawanie kortykosteroidów (patrz ChPL dotycząca niwolumabu). Po uzyskaniu poprawy można rozważyć ponowne włączenie jednego leku lub sekwencyjne włączenie obu leków. W przypadku wznowiania leczenia niwolumabem należy zapoznać się z ChPL dotyczącą niwolumabu.
Aktywność ALAT lub AspAT > 10-krotności GGN lub > 3-krotności GGN, jeśli jednocześnie poziom bilirubiny całkowitej jest \geq 2-krotność GGN	Należy definitywnie odstawić produkt leczniczy Cabometyx® i niwolumab. W przypadku podejrzewania reakcji o podłożu immunologicznym można rozważyć podawanie kortykosteroidów (patrz ChPL dotycząca niwolumabu).

ALAT – aminotransferaza alaninowa; AspAT – aminotransferaza asparaginowa; ChPL – charakterystyka produktu leczniczego; GGN – górna granica normy.

Uwaga: Stopnie toksyczności określone są zgodnie z kryteriami oceny Narodowego Instytutu Raka - *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* wersja 4.0 (NCI-CTCAE v.4).

Jednocześnie stosowane produkty lecznicze

Należy zachować ostrożność stosując jednocześnie produkty lecznicze, które są silnymi inhibitorami izoenzymu CYP3A4; należy również unikać jednoczesnego, długotrwałego stosowania produktów leczniczych, które są silnymi induktorami izoenzymu CYP3A4.

Należy rozważyć wybór alternatywnego, jednocześnie stosowanego produktu leczniczego, który ma minimalne działanie indukujące lub hamujące CYP3A4, bądź nie ma na niego żadnego wpływu.

Szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie zaleca się określonej modyfikacji dawki w przypadku stosowania leku kabozantynib u osób w podeszłym wieku (\geq 65 lat).

Rasa

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego w zależności od pochodzenia etnicznego pacjenta.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

Należy zachować ostrożność, stosując kabozantynib u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek. Nie zaleca się stosowania leku kabozantynib u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek, ponieważ nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania tego leku w tej grupie pacjentów.

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Ze względu na ograniczoną liczbę danych, nie ma zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Childa-Pugh). Zaleca się uważne monitorowanie ogólnego bezpieczeństwa takich pacjentów. Ze względu

na brak doświadczenia klinicznego, kabozantynib nie jest zalecany do zastosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugh).

Pacjenci z zaburzeniem czynności serca

Dostępne są jedynie ograniczone dane na temat stosowania leku u pacjentów z zaburzeniem czynności serca. Nie ma konkretnych zaleceń dotyczących dawkowania.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności leku kabozantynib u dzieci i młodzieży w wieku <18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt Cabometyx[®] jest przeznaczony do podawania doustnego. Tabletki należy połykać w całości, nie dzieląc ich ani nie rozkruszając. Należy pouczyć pacjentów, aby nie jedli niczego co najmniej przez 2 godziny przed przyjęciem i przez 1 godzinę po przyjęciu produktu Cabometyx[®].

3.2.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: lek przeciwnowotworowy, inhibitor kinaz białkowych, kod ATC: L01XE26.

Kabozantynib jest małą cząsteczką, która hamuje liczne receptory kinaz tyrozynowych (RTK) związane ze wzrostem nowotworu i angiogenezą, patologiczną przebudową kości, opornością na leki i tworzeniem przerzutów nowotworu. Kabozantynib był badany w kierunku działania hamującego wobec szeregu kinaz i został zidentyfikowany jako inhibitor receptorów MET (białka receptorowego czynnika wzrostu hepatocytów) oraz VEGF (czynnika wzrostu śródbłonna naczyń). Ponadto 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.

3.2.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

3.2.5 Przedawkowanie

Nie ma swoistego leczenia przedawkowania stosując lek kabozantynib, a prawdopodobne objawy przedawkowania nie zostały określone. W przypadku podejrzanego przedawkowania, należy wstrzymać podawanie leku i zastosować leczenie podtrzymujące. Kliniczne laboratoryjne parametry metabolizmu należy kontrolować co najmniej raz w tygodniu lub tak często, jak będzie to wskazane klinicznie, aby ocenić zachodzące zmiany. Działania niepożądane związane z przedawkowaniem należy leczyć objawowo.

3.2.6 Działania niepożądane

Produkt leczniczy Cabometyx® w skojarzeniu z niwolumabem w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego RCC

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Przed rozpoczęciem leczenia kabozantynibem w skojarzeniu z niwolumabem należy zapoznać się z ChPL niwolumabu. Aby uzyskać dodatkowe informacje o profilu bezpieczeństwa niwolumabu stosowanego w monoterapii należy zapoznać się z ChPL niwolumabu.

Wyniki zebrane dla kabozantynibu podawanego w dawce 40 mg raz na dobę w skojarzeniu niwolumabem w dawce 240 mg co dwa tygodnie w leczeniu RCC (n = 320), z minimalnym okresem obserwacji 16,0 miesięcy, wskazują, że najczęściej występującymi ciężkimi działaniami niepożądanymi ($\geq 1\%$ przypadków) były: biegunka, infekcja płuc, zator tętnicy płucnej, zapalenie płuc, hiponatremia, gorączka, niewydolność nadnerczy, wymioty, odwodnienie.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 25\%$) były biegunka, zmęczenie, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, zapalenie jamy ustnej, bóle mięśniowo-szkieletowe, nadciśnienie, wysypka, niedoczynność tarczycy, zmniejszenie apetytu, nudności, ból brzucha. Większość działań niepożądanych była łagodna do umiarkowanej (stopień 1 lub 2).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane w badaniu klinicznym kabozantynibu w skojarzeniu z niwolumabem wymieniono w Tabeli 3 zgodnie z przyjętą w MedDRA klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Podane częstości obejmują wszystkie stopnie działań niepożądanych i zdefiniowane są następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Działania niepożądane w obrębie każdej grupy częstości występowania wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tab. 17. Działania niepożądane kabozantynibu w skojarzeniu z niwolumabem.

Częstość	Rodzaj
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często	zakażenia górnych dróg oddechowych
Często	zapalenie płuc
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Często	eozynofilia
Zaburzenia układu immunologicznego	
Często	nadwrażliwość (w tym reakcja anafilaktyczna)
Niezbyt często	reakcja nadwrażliwości związana z wlewnym dożylnym

Częstość	Rodzaj
Zaburzenia endokrynologiczne	
Bardzo często	niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy
Często	niewydolność nadnerczy
Niezbyt często	zapalenie przysadki, zapalenie tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	zmniejszenie apetytu
Często	odwodnienie
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	zaburzenia smaku, zawroty głowy, ból głowy
Często	polineuropatia obwodowa
Niezbyt często	autoimmunologiczne zapalenie mózgu, zespół Guillain-Barré, zespół osłabienia mięśniowego
Zaburzenia ucha i błędnika	
Często	szumy uszne
Zaburzenia oka	
Często	zespół suchego oka, niewyraźne widzenie
Niezbyt często	zapalenie błony naczyniowej oka
Zaburzenia serca	
Często	migotanie przedsionków, częstoskurcz
Niezbyt często	zapalenie mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	
Bardzo często	nadciśnienie
Często	zapalenie naczyń ^a
Niezbyt często	zator tętniczy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo często	dysfonia, duszność, kaszel
Często	zapalenie płuc, zatorowość płucna, krwawienie z nosa, wysięk opłucnowy
Niezbyt często	odma opłucnowa
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	biegunka, wymioty, nudności, zaparcie, zapalenie jamy ustnej, ból brzucha, niestrawność
Często	zapalenie jelita grubego, zapalenie żołądka, ból jamy ustnej, suchość w ustach, hemoroidy
Niezbyt często	zapalenie trzustki, perforacja jelita cienkiego ^b , glossodynia
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często	zapalenie wątroby
Częstość nieznana	zespół zanikających dróg żółciowych ^c
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, wysypka ^d , świąd
Często	łysienie, sucha skóra, rumień, zmiana zabarwienia włosów
Niezbyt często	łuszczyca, pokrzywka
Częstość nieznana	zapalenie naczyń skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często	bóle mięśniowo-szkieletowe ^e , ból stawów, skurcz mięśni
Często	zapalenie stawów

Częstość	Rodzaj
Niezbyt często	miopatia, martwica kości szczęki, przetoka
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Bardzo często	białkomocz
Często	niewydolność nerek, ostre uszkodzenie nerek
Niezbyt często	zapalenie nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	uczucie zmęczenia, gorączka, obrzęk
Często	ból, ból w klatce piersiowej
Badania diagnostyczne^f	
Bardzo często	zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności AspAT, hipofosfatemia, hipokalcemia, hipomagnezemia, hiponatremia, hiperglikemia, limfocytopenia, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy, małopłytkowość, zwiększenie stężenia kreatyniny, niedokrwistość, leukopenia, hiperkaliemia, neutropenia, hiperkalcemia, hipoglikemia, hipokaliemia, zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, hipermagnezemia, hipernatremia, zmniejszenie masy ciała
Często	zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, hipertriglicydemia

Przedstawione w tabeli częstości występowania działań niepożądanych nie mogą być w pełni przypisane kabozantynibowi, ale mogą również wynikać z choroby podstawowej lub być spowodowane niwołumabem stosowanym w skojarzeniu.

^a Zakrzepica to złożony termin obejmujący zakrzepicę żyły wrotnej, zakrzepicę żył płucnych, zakrzepicę płuc, zakrzepicę aorty, zakrzepicę tętniczą, zakrzepicę żył głębokich, zakrzepicę żył miednicy, zakrzepicę żyły głównej, zakrzepicę żył kończyn.

^b Notowano przypadki śmiertelne.

^c Z wcześniejszą lub jednoczesną ekspozycją na inhibitor immunologicznego punktu kontrolnego.

^d Wysypka jest złożonym terminem obejmującym zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, pęcherzowe zapalenie skóry, wysypkę złuszczącą, wysypkę rumieniową, wysypkę pęcherzykową, wysypkę plamkową, wysypkę plamkowo-grudkową, wysypkę grudkową, wysypkę świądową i wysypkę polekową.

^e Bóle mięśniowo-szkieletowe to złożony termin, który obejmuje bóle pleców, bóle kości, bóle mięśniowo-szkieletowe w klatce piersiowej, dyskomfort mięśniowo-szkieletowy, bóle mięśni, bóle szyi, bóle kończyn, bóle kręgosłupa.

^f Częstość wyników laboratoryjnych odzwierciedla liczbę pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie wyjściowego wyniku badania laboratoryjnego z wyjątkiem zmniejszenia masy ciała, zwiększenia stężenia cholesterolu we krwi i hipertriglicydemii.

Kabozantynib w monoterapii

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstsze ciężkie działania niepożądane związane ze stosowaniem leku w populacji z RCC (występujące u $\geq 1\%$ pacjentów) to zapalenie płuc, 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 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.

Najczęstsze poważne działania niepożądane związane ze stosowaniem leku w populacji z DTC (występujące u $\geq 1\%$ pacjentów) to biegunka, wysięk opłucnowy, zapalenie płuc, zatorowość płucna, nadciśnienie tętnicze, niedokrwistość, zakrzepica żył głębokich, hipokalcemia, martwica kości szczęki, ból, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, wymioty i zaburzenia czynności nerek. Najczęstsze działania niepożądane o dowolnym nasileniu (występujące u co najmniej 25% pacjentów) w populacji z DTC to biegunka, PPES, nadciśnienie tętnicze, zmęczenie, zmniejszenie apetytu, nudności, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej i hipokalcemia.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane w zbiorczym zestawie danych dotyczących pacjentów z RCC, HCC i DTC leczonych kabozantynibem w monoterapii (n = 1128) lub po wprowadzeniu kabozantynibu do obrotu wymieniono w poniższej tabeli. Te działania niepożądane uporządkowano zgodnie z przyjętą w MedDRA klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Podane częstości obejmują wszystkie stopnie działań niepożądanych i zdefiniowane są następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Działania niepożądane w obrębie każdej grupy częstości występowania wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tab. 18. Działania niepożądane leku zgłaszane w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu leku do obrotu u pacjentów otrzymujących kabozantynib w monoterapii.

Częstość	Rodzaj
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Często	ropień, zapalenie płuc
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często	niedokrwistość, małopłytkowość
Często	neutropenia, limfopenia
Zaburzenia endokrynologiczne	
Bardzo często	niedoczynność tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	zmniejszenie łaknienia, hipomagnezemia, hipokaliemia, hipoalbuminemia
Często	odwodnienie, hipofosfatemia, hiponatremia, hipokalcemia, hiperkaliemia, hiperbilirubinemia, hiperglikemia, hipoglikemia

Częstość	Rodzaj
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	zaburzenie smaku, ból głowy, zawroty głowy
Często	neuropatia obwodowa ^a
Niezbyt często	drgawki, incydent naczyniowo-mózgowy, zespół odwracalnej tylnej encefalopatii
Zaburzenia ucha i błędnika	
Często	szumy uszne
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	ostry zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	
Bardzo często	nadciśnienie tętnicze, krwotok ^b
Często	zakrzepica żylna ^c
Niezbyt często	przełom nadciśnieniowy, zakrzepica tętnicza, zator tętniczy
Częstość nieznana	tętniak i rozwarstwienie tętnicy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo często	dysfonia, duszność, kaszel
Często	zatorowość płucna
Niezbyt często	odma opłucnowa
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	biegunka, nudności, wymioty, zapalenie jamy ustnej, zaparcie, ból brzucha, niestrawność
Często	perforacja przewodu pokarmowego, zapalenie trzustki, przetoka, refluks żołądkowo-przetykowy, guzki krwawnicze, ból w jamie ustnej, suchość w jamie ustnej, dysfagia
Niezbyt często	ból języka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często	encefalopatia wątrobowa
Niezbyt często	cholestatyczne zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, wysypka
Często	świąd, tysiennie, suchość skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, zmiana koloru włosów, hiperkeratoza, rumień
Częstość nieznana	zapalenie naczyń skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często	ból kończyn
Często	skurcze mięśni, bóle stawów
Niezbyt często	martwica kości szczęki
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	białkomocz
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	zmęczenie, zapalenie błon śluzowych, astenia, obrzęki obwodowe
Badania diagnostyczne^d	
Bardzo często	zmniejszenie masy ciała, zwiększenie aktywności ALAT i AspAT w surowicy
Często	zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie aktywności GGT, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności amylazy, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie stężenia cholesterolu we

Częstość	Rodzaj
Urazy, zatrucia oraz powiktania po zabiegach	
Niezbyt często	zaburzenia gojenia się ran ^a

^a W tym polineuropatia; neuropatia obwodowa, głównie o charakterystyce czuciowej.

^b W tym krwawienie z nosa jako najczęściej zgłaszane działanie niepożądane.

^c Zakrzepica żylna każdego typu, w tym zakrzepica żył głębokich.

^d W oparciu o zgłoszone działania niepożądane.

^e Zaburzenia gojenia, powiktania w miejscu nacięcia i rozejście się brzegów rany.

3.2.7 Kompetencje personelu

Leczenie produktem Cabometyx[®] powinien rozpocząć lekarz z doświadczeniem w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

3.3 Status refundacyjny w Polsce

Obecnie kabozantynib (Cabometyx[®]) jest refundowany w ramach trzech programów lekowych:

- w ramach programu B.10 leczenie raka nerki:
 - I linia leczenia – pośrednie lub niekorzystne rokowanie według skali IMDC;
 - II linia leczenia – udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia raka nerki z zastosowaniem wielokinazowych inhibitorów o działaniu antyangiogennym lub inhibitorów punktów kontrolnych układu immunologicznego (o aktywności anty-PD-1/ PD-L1, anty-CTLA4) stosowanych jako jedyne leczenie poprzedzające lub po wcześniejszej immunoterapii z wykorzystaniem cytokin oraz brak wcześniejszego leczenia kabozantynibem;
 - III linia leczenia – udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia systemowego z zastosowaniem wielokinazowych inhibitorów o działaniu antyangiogennym w 1. linii leczenia (możliwa wcześniejsza immunoterapia z wykorzystaniem cytokin) oraz niwolumabem w 2. linii leczenia oraz brak wcześniejszego leczenia kabozantynibem;
- w ramach programu B.5 leczenie raka wątrobowokomórkowego (II linia leczenia);
- w ramach programu B.119 leczenie raka tarczycy.

3.4 Wnioskowane warunki refundacji dla leku kabozantynib

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie zakresu wskazań refundacyjnych o populację wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym o rokowaniu pośrednim i niekorzystnym oraz stosowanie w skojarzeniu z lekiem niwolumab. Zgodnie z informacją od zleceniodawcy zaproponowana

3.5 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla leku kabozantynib

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania leku kabozantynib w skojarzeniu z lekiem niwolumab ze środków publicznych w leczeniu wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym w ramach programu lekowego.

Analizowana technologia jest kwalifikowana do istniejącej grupy limitowej 1175.0. W ramach tej grupy limitowej refundowany jest wyłącznie kabozantynib, w związku z czym niniejsza analiza nie wymaga wskazania dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 ustawy, i wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.

Wnioskodawca wnosi o refundację w ramach kategorii dostępności refundacyjnej: lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach programu lekowego. Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują włączenie leku do istniejącej grupy limitowej w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto.

Zgodnie z aktualną ustawą refundacyjną (art. 14 ustawy), lek mający udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego albo lek stosowany w ramach programu lekowego kwalifikuje się do kategorii odpłatności „bezpłatny” [Ustawa refundacyjna 2011].

3.6 Rekomendacje refundacyjne

3.6.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Na stronie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) nie zidentyfikowano rekomendacji dotyczącej leczenia skojarzonego lekiem kabozantynib i niwolumab. Odnaleziono natomiast rekomendację dotyczącą zastosowania leku kabozantynib w monoterapii w leczeniu wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z grupy pośredniego lub niekorzystnego ryzyka według skali IMDC lub MSKCC. Lek jest aktualnie finansowany w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki” również w 2. linii leczenia oraz 3. linii leczenia.

W Tab. 20. zestawiono wcześniejsze stanowiska Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczące zastosowania leku kabozantynib w leczeniu raka nerki w 1. linii leczenia.

Tab. 20. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii raka nerki w 1. linii leczenia przy zastosowaniu leku kabozantynib.

Nr i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 94/2019 z dnia 21 października 2019 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMIT nr 92/2019 z dnia 23 października 2019 r.</p>	Leczenie raka nerki (I linia leczenia)	<p>Stanowisko:</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Cabometyx® (kabozantynib) w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>Nie udokumentowano zysku w zakresie przeżyć całkowitych w badaniu porównującym kabozantynib z sunitynibem w 1. linii leczenia systemowego chorych na zaawansowanego raka nerki. Wyniki badania CABOSUN, przeprowadzonego w niewielkiej liczbie grupie chorych, pokazują istotną statystycznie większą skuteczność terapii lekiem kabozantynibem w porównaniu do terapii sunitynibem w zakresie czasu do progresji, jednak opublikowane badania wskazują, że zysk ten dotyczył tylko podgrupy chorych pośredniego ryzyka według International <i>Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium</i> (IMDC) oraz podgrupy chorych z rozsiewem do kości. U ogółu chorych zysk w zakresie czasu do progresji był niewielki (+ 2,6 miesiąca) co budzi wątpliwości co do jego znaczenia klinicznego przy braku wykazanych różnic w przeżyciu całkowitym. W badaniu nie oceniono jakości życia pacjentów. Lek finansowany jest obecnie w II linii leczenia chorych na zaawansowanego raka nerki. Wprowadzenie go do I linii leczenia wiązałoby się ze znacznymi obciążeniami finansowymi dla płatnika publicznego.</p> <p>Najnowsze zalecenia NCCN, w grupie pośredniego i wysokiego ryzyka w IV stopniu zaawansowania raka nerki, rekomendują w I linii leczenia, na pierwszym miejscu, zastosowanie terapii immunologicznej (niwolumab + ipilimumab lub aksytynib + pembrolizumab), podczas gdy kabozantynib wymieniany jest na 3 pozycji.</p>	<p>Stanowisko:</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne kliniczne stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest niezasadne.</p>

Poniżej przedstawiono skrótowe zestawienie pozostałych rekomendacji dla leku kabozantynib, niezależnie od wskazania. Uwzględniono także zlecenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL), a także toczące się procesy.

Tab. 21. Pozostałe uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dla kabozantynibu, niezależnie od wskazania.

Data	Wskazanie	Link do zlecenia AOTMIT	Stanowisko RP / Rekomendacja Prezesa
Zlecenia, które uzyskały refundację			
14 kwietnia 2023	Leczenie pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy (ICD-10 C 73)	https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8042-31-2023-zlc	Rada - Pozytywna warunkowa

Data	Wskazanie	Link do zlecenia AOTMiT	Stanowisko RP / Rekomendacja Prezesa
			Prezes - Negatywna
26 listopada 2020	W ramach programu lekowego, B.10 „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	https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7143-299-2020-zlc	Pozytywne warunkowe
20 listopada 2019	Leczenie raka wątrobowokomórkowego przy zastosowaniu substancji czynnej kabozantynibu (ICD-10: C22.0) II i kolejne	https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6434-276-2019-zlc	Pozytywne warunkowe
2 sierpnia 2019	Leczenie raka nerki (ICD-10 C64) - I linia	https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6214-172-2019-zlc	Negatywne
31 marca 2017	Leczenie raka nerki (ICD-10 C64) II linia	https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4948-049-2017-zlc	Pozytywna warunkowo
Zlecenia w ramach RDTL			
21 stycznia 2021	rak kory nadnerczy (ICD10: C74.0)	Pismem z dnia 08.02.2021 r., znak: PLD.4530.46.2021.3.AB zlecenie zostało wycofane.	
17 sierpnia 2020	zaawansowany rak nerkowokomórkowy (ICD-10: C64) - II linia leczenia	https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6913-186-2020-zlc	Pozytywne
8 lipca 2020	zaawansowany rak brodawkowaty nerki z przerzutami (ICD-10: C64.9)	https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6844-155-2020-zlc	Pozytywne
2 lipca 2020	rak nerki (ICD-10: C64) II linia leczenia [pacjenci z rozpoznaniem raka nerkowokomórkowego o utkaniu mieszanym: papilarnym (inaczej brodawkowatym, 70%) i jasnokomórkowym (30%)]	https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6833-151-2020-zlc	Negatywne
6 lutego 2020	rak wątrobowokomórkowy (ICD-10: C22)	https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6584-32-2020-zlc	Rada - Pozytywna warunkowa Prezes - Pozytywna

Data	Wskazanie	Link do zlecenia AOTMiT	Stanowisko RP / Rekomendacja Prezesa
4 listopada 2019	rak nerki (ICD-10: C64) III linia leczenia (20 mg, 40 mg, 60 mg)	https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6406-262-2019-zlc https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6408-263-2019-zlc https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6410-264-2019-zlc	Pozytywne
18 października 2019	rak nerki (ICD-10: C64) w III i kolejnej linii leczenia	https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6367-243-2019-zlc	Pozytywne

W poniższej tabeli zebrano dane dla leków potencjalnie możliwych do zastosowania w 1. linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, dotyczące obecnego statusu refundacyjnego, obecności lub braku oraz charakteru rekomendacji AOTMiT, a także pozycjonowania w najważniejszych wytycznych klinicznych. Tabelę podzielono w zależności od poziomu ryzyka, tj. korzystne, pośrednie lub niekorzystne. W przypadku statusu refundacji, czerwony kolor oznacza brak refundacji, a kolor zielony - obecną refundację w Polsce. W przypadku rekomendacji AOTMiT na zielono oznaczano pozytywne, a na czerwono negatywne rekomendacje, natomiast w przypadku danych z wytycznych klinicznych zielony kolor oznacza wymienienie substancji jako rekomendowanej opcji terapeutycznej, natomiast kolor czerwony - niewymienienie danej substancji.

Jak widać, zarówno w przypadku pacjentów pośredniego, jak i niekorzystnego ryzyka europejskie wytyczne kliniczne dwóch dużych organizacji, EAU i ESMO, a także polskie wytyczne PTOK zgodnie rekomendują lek kabozantynib w skojarzeniu z lekiem niwolumab jako preferowaną opcję terapeutyczną, co nie znajduje odzwierciedlenia w rekomendacji AOTMiT i, w konsekwencji, podczas gdy inne substancje, o gorszym lub takim samym pozycjonowaniu w wytycznych, są refundowane. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 22. Status refundacyjny i zalecenia dla poszczególnych terapii 1. linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego.

Oceniane leki	Status refundacji	Rekomendacja AOTMIT		Wytyczne kliniczne			
		RP	Prezes	PTOK 2022	NCCN 2024	EAU 2024	ESMO 2021
Pacjenci o korzystnym ryzyku							
Kabozantynib + niwolumab		brak	brak	brak	1	1B	1A
Sunitynib		brak	brak	1A	2A	1B	1A
Pazopanib				1A	2A	1B	1A
Pembrolizumab + aksytynib		warunkowo	warunkowo	brak	1	1B	1A
Tiwozanib		warunkowe	warunkowe	2B	brak	brak	2B
Ipilimumab + niwolumab		brak	brak	brak	2A	brak	brak
Kabozantynib		brak	brak	brak	2B	brak	brak
Aksytynib + awelumab		brak	brak	brak	2A	brak	brak
Sorafenib	*	brak	brak	brak	brak	brak	brak
Lenwatynib + pembrolizumab		brak	brak	brak	1	1B	1A
Pacjenci o pośrednim ryzyku							
Kabozantynib + niwolumab		brak	brak	1A	1	1B	1A
Kabozantynib				1B	2A	2A	2A
Tiwozanib		warunkowe	warunkowe	brak	brak	brak	2B
Pazopanib				brak	2A	1B	1A
Sunitynib		brak	brak	brak	2A	1B	1A
Temsylolimus		brak	brak	brak	3	brak	brak
Ipilimumab + niwolumab		warunkowo	warunkowo	1A	1	1B	1A
Pembrolizumab + aksytynib		warunkowo	warunkowo	1A	1	1B	1A
Sorafenib	*	brak	brak	brak	brak	brak	brak
Aksytynib + awelumab		brak	brak	1B	2A	brak	brak
Lenwatynib + pembrolizumab		brak	brak	1A	1	1B	1A
Pacjenci o niekorzystnym ryzyku							
Kabozantynib + niwolumab		brak	brak	1A	1	1B	1A
Kabozantynib				1B	2A	2A	2A
Tiwozanib		brak	brak	brak	brak	brak	2B
Pazopanib		brak	brak	brak	2A	1B	1A
Sunitynib		brak	brak	brak	2A	1B	1A
Temsylolimus				1C	3	brak	brak
Ipilimumab + niwolumab		warunkowo	warunkowo	1A	1	1B	1A

Oceniane leki	Status refundacji	Rekomendacja AOTMiT		Wytyczne kliniczne			
		RP	Prezes	PTOK 2022	NCCN 2024	EAU 2024	ESMO 2021
Pembrolizumab + aksytynib		warunkowo	warunkowo	1A	1	1B	1A
Aksytynib + awelumab		brak	brak	1B	2A	brak	brak
Lenwatynib + pembrolizumab		brak	brak	1A	1	1B	1A

* 1 linia w przypadku sorafenibu dotyczy jedynie pacjentów z nietolerancją sunitynibu lub pazopanibu, pozostali pacjenci kwalifikujący się do leczenia sorafenibem, muszą mieć udokumentowane niepowodzenie leczenia cytokinami.

PTOK/ESMO:

Kategorie dowodów:

- 1 - dowody oparte na wynikach co najmniej jednego prawidłowo zaplanowanego badania klinicznego z randomizacją i grupą kontrolną lub metaanalizy poprawnie przeprowadzonych homogenicznych badań klinicznych
- 2 - dowody oparte na wynikach randomizowanych badań klinicznych o małej liczbie chorych lub na wynikach dużych badań klinicznych, co do których istnieje podejrzenie złej metodologii lub na metaanalizie badań z heterogennymi grupami chorych
- 3 - prospektywne badania kohortowe
- 4 - retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne
- 5 - badania bez grupy kontrolnej, studium przypadku, opinie ekspertów

Poziom rekomendacji:

- A - silne dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania i znacznej korzyści klinicznej, zdecydowanie uzasadniające postępowanie
- B - silne lub pośrednie dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, uzasadniające postępowanie
- C - wystarczające dowody na skuteczność lub korzyści, które nie przewyższają ryzyka lub wad, opcjonalne
- D - umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub potwierdzające negatywny wpływ, na ogół nie są zalecane
- E - silne dowody przeciwko skuteczności lub potwierdzające negatywny wpływ, nigdy niezalecane

NCCN:

Kategoria:

- 1 - rekomendacja na podstawie dowodu o wysokiej jakości (np. randomizowane badania kliniczne), powszechna zgoda wśród członków NCC
- 2A - rekomendacja na podstawie dowodu o niskiej jakości, powszechna zgoda wśród członków NCC
- 2B - rekomendacja na podstawie dowodów o niskiej jakości i brak konsensusu wśród członków NCC
- 3 - rekomendacja na podstawie dowodu o jakiegokolwiek jakości, związana z dużymi rozbieżnościami opinii

Na poniższym schemacie przedstawiono zestawienie terapii (technologii lekowych oraz skojarzeń leków) obecnie refundowanych, a także takich, które zostały w ostatnim czasie pozytywnie zaopiniowane przez AOTMiT i tym samym prawdopodobne jest, iż niedługo zostaną także objęte refundacją. Schemat podzielono dodatkowo na linie leczenia (1. linia leczenia, tj. pacjenci uprzednio nieleczeni oraz 2. i ew. kolejne linie leczenia), a także na kategorie rokownicze - w przypadku, gdy we wnioskach o objęcie refundacją przedkładanych do AOTMiT nie było jednoznacznie określonych kategorii rokowniczych, wtedy przyjmowano, iż nie ograniczano wskazania ze względu na kategorię rokowniczą.

Substancje obecnie refundowane oznaczono kolorem zielonym, natomiast pozytywnie zaopiniowane przez AOTMiT, ale jeszcze nierefundowane - kolorem żółtym (Rys. 6).

Rys. 6. Schemat terapii raka nerkowokomórkowego refundowanych obecnie oraz potencjalnie mogących zostać objętymi refundacją w zależności od linii leczenia oraz kategorii rokowniczej.

	1. linia leczenia			kolejne linie leczenia		
	rokowanie korzystne	rokowanie pośrednie	rokowanie niekorzystne	rokowanie korzystne	rokowanie pośrednie	rokowanie niekorzystne
sunitynib	●	●				
sorafenib**^	●	●		●	●	
pazopanib^^	●	●		●	●	
aksytynib				●	●	●
ewerolimus				●	●	●
temsylolimus			●			
kabozantynib		●	●	●	●	●
niwolumab				●	●	●
niwolumab + ipilimumab		●	●			
pembrolizumab + aksytynib	●	●	●			
tiwozanib^	●	●		●	●	

Legenda:

* I linia w przypadku sorafenibu dotyczy jedynie pacjentów z nietolerancją sunitynibu lub pazopanibu, pozostali pacjenci kwalifikujący się do leczenia sorafenibem, muszą mieć udokumentowane niepowodzenie leczenia cytokinami.

^ Kolejna linia w przypadku sorafenibu, pazopanibu i tiwozanib dotyczy niepowodzenia leczenia cytokinami.



terapia aktualnie refundowana



terapia pozytywnie ocenione przez AOTMiT, obecnie nierefundowana

3.6.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla leku kabozantynib w skojarzeniu z lekiem niwolumab stosowanego w 1. linii leczenia raka nerki. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (data ostatniego przeszukiwania: 24.10.2023):

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>, <http://gmmmg.nhs.uk/>, <https://www.york.ac.uk/crd/> oraz <https://hsric.nlm.nih.gov/>

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

Na stronach 8 agencji zidentyfikowano informacje na temat stosowania leku kabozantynib w skojarzeniu z lekiem niwolumab w I linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego: **6 rekomendacji miało pozytywny charakter**. Żadna z odnalezionych rekomendacji nie była negatywna. Rekomendacja agencji AWSMG dotyczyła odstąpienia od oceny ze względu na ocenę przygotowaną parze NICE. Rekomendacja irlandzkiej agencji NCPE dotyczyła zlecenia wykonania pełnej oceny HTA dla skojarzenia kabozantynib + niwolumab.

Tab. 23. Rekomendacje refundacyjne dla leku kabozantynib w skojarzeniu z lekiem niwolumab.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2024	1. linia leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego	Pozytywna warunkowo Kabozantynib + niwolumab jest zalecany jako I linia leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, w przypadku: <ul style="list-style-type: none"> • pośredniego lub niekorzystnego rokowania według kryteriów <i>International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium</i>; • w przeciwnym razie pacjentom należy zaoferować niwolumab + ipilimumab lub lenwatynib + pembrolizumab.
AWSMG 2021	1. linia leczenia raka nerkowokomórkowego	Odstąpiono od oceny ze względu na ocenę prowadzoną przez NICE.
NCPE 2022	1. linia leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u dorosłych	Agencja wykonała szybki przegląd, którego wynikiem było zlecenie wykonania pełnej analizy HTA w celu oceny skuteczności klinicznej i opłacalności kabozantynibu w skojarzeniu z niwolumabem w porównaniu

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		z obecnym standardem leczenia, na podstawie proponowanej ceny w stosunku do obecnie dostępnych terapii.
SMC 2021	1. linia leczenia raka nerkowokomórkowego u dorosłych	Pozytywna Kabozantynib oferuje dodatkowy wybór leczenia w terapeutycznej klasie inhibitorów kinazy tyrozynowej podawanych w tym wskazaniu w połączeniu z inhibitorem PD-1.
HAS 2021	1. linia leczenia zaawansowanego raka jasnokomórkowego nerki	Pozytywna Poprawa terapeutyczna dla kombinacji kabozantynib/niwolumab w porównaniu z sunitynibem w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka jasnokomórkowego nerki. Rekomendacja pozytywna jedynie w przypadku raka jasnokomórkowego lub z przeważającym komponentem jasnokomórkowym. Ze względu na brak adekwatnych danych, HAS nie rekomenduje refundacji leku kabozantynib stosowanego w skojarzeniu z lekiem niwolumab w przypadku leczenia raka nerkowokomórkowego o typie histologicznym innym niż jasnokomórkowy.
Zorginstituutnederland 2022	1. linia leczenia raka nerkowokomórkowego u dorosłych	Pozytywna Od 3 listopada 2022 r. kabozantynib (Cabometyx [®]) w skojarzeniu z niwolumabem jest refundowany z pakietu podstawowego.
IQWiG 2021/G-BA 2021	1. linia leczenia raka nerkowokomórkowego u dorosłych	Pozytywna Cabometyx [®] w skojarzeniu z lekiem niwolumab jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u dorosłych.
CADTH 2023	1. linia leczenia raka nerkowokomórkowego u dorosłych	Pozytywna Cabometyx [®] w skojarzeniu z lekiem niwolumab jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u dorosłych. Dowody z badania klinicznego wykazały, że osoby z zaawansowanym lub przerzutowym RCC leczeni lekiem Cabometyx [®] w skojarzeniu z lekiem Opdivo [®] doświadczyli opóźnienia w rozprzestrzenianiu się raka i żyli dłużej w porównaniu do pacjentów leczonych lekiem sunitynib.

AWSMG – All Wales Medicines Strategy Group; CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss; HAS – Haute Autorité de Santé; IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; NCPE – National

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<i>Centre for Pharmacoeconomics; NICE – National Institute for Health and Care Excellence; SMC – Scottish Medicines Consortium.</i>		

4 Technologie opcjonalne

4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi [Rozporządzenie MZ 2023].

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.” [AOTMiT 2016].

Mając na uwadze powyższe, w poniższej tabeli przedstawiono i uzasadniono wybór technologii opcjonalnych, które w praktyce medycznej prawdopodobnie zostaną zastąpione przez ocenianą technologię.

Zestawienie wybranych komparatorów wraz z uzasadnieniem przedstawiono w Tab. 24.

Tab. 24. Zestawienie wybranych komparatorów.

Komparator	Kategoria rokownicza	Liczba osób obecnie leczonych w ramach PL	Uzasadnienie wnioskodawcy
sunitynib	korzystne ryzyko pośrednie ryzyko	882	substancja stosowana w 1. linii leczenia raka nerki w ramach programu lekowego do 5.2023, od 5.2023 w ramach chemioterapii, refundowana ze środków publicznych i zalecana w wytycznych klinicznych. Technologia opcjonalna dla wnioskowanego skojarzenia leków w przypadku pośredniego rokowania.

Komparator	Kategoria rokownicza	Liczba osób obecnie leczonych w ramach PL	Uzasadnienie wnioskodawcy
pazopanib	korzystne ryzyko pośrednie ryzyko	545	substancja obecnie stosowana w 1. linii leczenia raka nerki w ramach programu lekowego, refundowana ze środków publicznych i zalecana w wytycznych klinicznych. Technologia opcjonalna dla wnioskowanego skojarzenia leków w przypadku pośredniego rokowania.
temsylolimus	niekorzystne ryzyko	27	substancja obecnie stosowana w 1. linii leczenia raka nerki w ramach programu lekowego, refundowana ze środków publicznych i zalecana w wytycznych klinicznych. Technologia opcjonalna dla wnioskowanego skojarzenia leków w przypadku niekorzystnego rokowania.
kabozantynib	pośrednie ryzyko niekorzystne ryzyko	1 085**	Od 5.2022 substancja stosowana w 1. linii leczenia raka nerki w ramach programu lekowego, refundowana ze środków publicznych i zalecana w wytycznych klinicznych. Technologia opcjonalna dla wnioskowanego skojarzenia leków w przypadku pośredniego/niekorzystnego rokowania.
niwolumab (w skojarzeniu z ipilimumabem)	pośrednie ryzyko niekorzystne ryzyko	487	Od 5.2022 substancje stosowane w 1. linii leczenia raka nerki w ramach programu lekowego, refundowana ze środków publicznych i zalecana w wytycznych klinicznych.

Komparator	Kategoria rokownicza	Liczba osób obecnie leczonych w ramach PL	Uzasadnienie wnioskodawcy
			Technologia opcjonalna dla wnioskowanego skojarzenia leków w przypadku pośredniego/niekorzystnego rokowania.

* Liczbę pacjentów objętych programem lekowym B.10 w zakresie stosowania poszczególnych substancji przyjęto za sprawozdaniem z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2023 r. - wynika z niego, iż sunitynib jest najczęściej stosowaną substancją.

*** Dane dotyczą I, II jak i kolejnych linii leczenia.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w aktualnym Obwieszczeniu MZ, w ramach katalogu chemioterapii refundowana jest również terapia sorafenibem. Zgodnie z zapisami załącznika C.89.c. sorafenib stosowany jest w I linii jedynie w przypadku pacjentów z nietolerancją sunitynibu lub pazopanibu. W przypadku pozostałych pacjentów sorafenib stosowany jest po udokumentowanym niepowodzeniu leczenia cytokinami, co stanowi kolejną linię leczenia raka nerki (wnioskowaną populację, stanowią wcześniej nieleczeni pacjenci, w tym pacjenci nieleczeni cytokinami). Wnioskowany program lekowy nie zawiera zapisów wskazujących, że pacjenci nietolerujący sunitynibu lub pazopanibu będą kwalifikowani do leczenia kabozantynibem stosowanym w skojarzeniu z niwolumabem, co oznacza, że sorafenib nie stanowi technologii opcjonalnej dla wnioskowanej interwencji.

Dane NFZ ze sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2023 r. wskazują, iż lek sunitynib jest najczęściej stosowaną substancją (882 osoby), co może wskazywać, iż jest to najlepsza opcja terapeutyczna, do której należy porównać skojarzenie leków kabozantynib z lekiem niwolumab. Dane dla kabozantynibu oraz niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem są ograniczone, ponieważ w 1. linii leczenia substancje są stosowane od 05.2022. Badanie porównujące bezpośrednio sunitynib z lekiem pazopanib [COMPARZ, Motzer 2013] wykazało porównywalną skuteczność obu substancji, są one również jednakowo pozycjonowane przez wytyczne kliniczne oraz w rekomendacjach agencji HTA (np. NICE). Z tego względu, obie substancje powinny być traktowane równorzędnie.

Należy zauważyć, że w kwietniu 2020 r. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oceniła lek Fotivda® (tiwozanib) w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10: C64)”. Zarejestrowane wskazanie dla leku Fotivda® to leczenie pierwszego rzutu u pacjentów dorosłych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym oraz u pacjentów dorosłych bez wcześniejszej inhibicji szlaku VEGFR i mTOR z dalszą progresją choroby po jednej wcześniejszej terapii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego z zastosowaniem cytokiny. Lek otrzymał pozytywną opinię Rady Przejrzystości oraz rekomendację Prezesa AOTMiT pod warunkiem obniżenia ceny leku co najmniej do poziomu najtańszego komparatora. Rada Przejrzystości wskazała także, że nie akceptuje propozycji instrumentu dzielenia ryzyka, a Prezes uwarunkował pozytywną rekomendację pogłębieniem instrumentu podziału ryzyka. W przypadku objęcia leku tiwozanib refundacją stanowiłby on również

technologię opcjonalną w stosunku do leku kabozantynib, jednak na chwilę obecną nie jest on jednak refundowany i z tego względu nie jest brany pod uwagę jako komparator w niniejszej analizie.

Ocenie przez AOTMiT poddano także inne terapie skojarzone. W październiku 2020 r. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oceniała skojarzenie leku pembrolizumab z lekiem aksytynib w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”. Skojarzenie otrzymało pozytywną opinię zarówno Rady Przejrzystości, jak i Prezesa AOTMiT, jednak zwrócono uwagę, iż zaproponowany instrument dzielenia ryzyka jest niewystarczający i wnioskowano o jego poprawienie, w celu nieprzekraczania progu opłacalności kosztowej określonej dla porównania z lekiem pazopanib. Rada uważa ponadto, że do programu powinno się kwalifikować tylko chorych z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem oraz stanem funkcjonalnym w skali WHO 0-1, oraz uważa za konieczne monitorowanie pacjentów w trakcie realizacji programu lekowego. Na chwilę obecną w/wym. terapie nie zostały objęte refundacją i włączone do programu lekowego i z tego też względu nie stanowią terapii opcjonalnych w niniejszej analizie.

4.2 Technologie opcjonalne refundowane w Polsce

Zgodnie z §4 ust. 3 pkt. 1 Rozporządzenia MZ z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, przegląd systematyczny powinien zawierać: *porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnym.*

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 kwietnia 2024 [Obwieszczenie MZ], aktualnie w Polsce, pacjenci z zaawansowanym rakiem nerki leczeni są w ramach programu lekowego: B.10. Leczenie raka nerki (ICD-10 C64) (B.10. program lekowy). W ramach powyższego programu w 1. linii leczenia stosowane są leki:

- pazopanib;
- kabozantynib;
- temsyrolimus;
- niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem.

Ponadto w ramach katalogu chemioterapii refundowany jest sunitynib oraz sorafenib (zgodnie z informacjami przedstawionymi powyżej, sorafenib nie stanowi technologii

opcjonalnej dla wnioskowanej interwencji, w związku z czym nie uwzględniono go w poniższej tabeli).

Sposób i poziom refundacji tych substancji przedstawiono w poniższej tabeli [Obwieszczenie MZ].

Tab. 25. Sposób i poziom finansowania technologii opcjonalnych ze środków publicznych (NFZ).

Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Term in wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierające zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy
Sunitynib												
Klertis, kaps. twarde, 12,5 mg	28 szt.	05995327181592	2022-05-01	<1><2><4>3 lata/<3>2 lata	1079.0, Sunitynib	1507,00	1627,56	1725,21	1659,96	<1>C.88.a.; <2>C.88.b.; <3>C.88.c.; <4>C.88.d.	bezpłatny	0
Klertis, kaps. twarde, 25 mg	28 szt.	05995327181608	2022-05-01	<1><2><4>3 lata/<3>2 lata	1079.0, Sunitynib	3014,00	3255,12	3450,43	3319,92	<1>C.88.a.; <2>C.88.b.; <3>C.88.c.; <4>C.88.d.	bezpłatny	0
Klertis, kaps. twarde, 50 mg	28 szt.	05995327181615	2022-05-01	<1>3 lata/<2>2 lata	1079.0, Sunitynib	6028,00	6510,24	6900,85	6639,84	<1>C.88.a.; <2>C.88.c.	bezpłatny	0
Sunitynib Accord, kaps. twarde, 12,5 mg	30 szt. (butelka)	05055565775707	2022-05-01	<1><2><4>3 lata/<3>2 lata	1079.0, Sunitynib	1616,25	1745,55	1850,29	1778,53	<1>C.88.a.; <2>C.88.b.; <3>C.88.c.; <4>C.88.d.	bezpłatny	0
Sunitynib Accord, kaps. twarde, 25 mg	30 szt. (butelka)	05055565775714	2022-05-01	<1><2><4>3 lata/<3>2 lata	1079.0, Sunitynib	3232,50	3491,10	3700,57	3557,06	<1>C.88.a.; <2>C.88.b.; <3>C.88.c.; <4>C.88.d.	bezpłatny	0
Sunitynib Accord, kaps. twarde, 50 mg	30 szt. (butelka)	05055565775721	2022-05-01	<1>3 lata/<2>2 lata	1079.0, Sunitynib	6465,00	6982,20	7401,13	7114,11	<1>C.88.a.; <2>C.88.c.	bezpłatny	0
Sunitynib Glenmark, kaps. twarde, 12,5 mg	28 szt.	05909991458515	2022-07-01	<1><2><4>3 lata/<3>2 lata	1079.0, Sunitynib	1450,00	1566,00	1659,96	1659,96	<1>C.88.a.; <2>C.88.b.; <3>C.88.c.; <4>C.88.d.	bezpłatny	0

Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia
Sunitinib Glenmark, kaps. twarde, 25 mg	28 szt.	05909991458522	2022-07-01	<1><2><4>3 lata/<3>2 lata	1079.0, Sunitynib	2900,00	3132,00	3319,92	3319,92	<1>C.88.a.; <2>C.88.b.; <3>C.88.c.; <4>C.88.d.	bezpłatny	0
Sunitinib Glenmark, kaps. twarde, 50 mg	28 szt.	05909991458539	2022-07-01	<1>3 lata/<2>2 lata	1079.0, Sunitynib	5800,00	6264,00	6639,84	6639,84	<1>C.88.a.; <2>C.88.c.	bezpłatny	0
Sunitinib Krka, kapsułki twarde, 12,5 mg	30 kaps.	03838989736668	2022-05-01	<1><2><4>3 lata/<3>2 lata	1079.0, Sunitynib	1612,50	1741,50	1845,99	1778,53	<1>C.88.a.; <2>C.88.b.; <3>C.88.c.; <4>C.88.d.	bezpłatny	0
Sunitinib Krka, kapsułki twarde, 25 mg	30 kaps.	03838989736675	2022-05-01	<1><2><4>3 lata/<3>2 lata	1079.0, Sunitynib	3225,00	3483,00	3691,98	3557,06	<1>C.88.a.; <2>C.88.b.; <3>C.88.c.; <4>C.88.d.	bezpłatny	0
Sunitinib Krka, kapsułki twarde, 50 mg	30 kaps.	03838989736682	2022-05-01	<1>3 lata/<2>2 lata	1079.0, Sunitynib	6450,00	6966,00	7383,96	7114,11	<1>C.88.a.; <2>C.88.c.	bezpłatny	0
Sunitinib Pharmascience, kaps. twarde, 12,5 mg	28 szt.	05909991469580	2022-05-01	<1><2><4>3 lata/<3>2 lata	1079.0, Sunitynib	1508,80	1629,50	1727,28	1659,96	<1>C.88.a.; <2>C.88.b.; <3>C.88.c.; <4>C.88.d.	bezpłatny	0
Sunitinib Pharmascience, kaps. twarde, 25 mg	28 szt.	05909991469597	2022-05-01	<1><2><4>3 lata/<3>2 lata	1079.0, Sunitynib	3017,00	3258,36	3453,86	3319,92	<1>C.88.a.; <2>C.88.b.; <3>C.88.c.; <4>C.88.d.	bezpłatny	0

Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy
Sunitinib Pharmascience, kaps. twarde, 37,5 mg	28 szt.	05909991469603	2022-05-01	<1><2><4>3 lata/<3>2 lata	1079.0, Sunitinib	4525,50	4887,54	5180,79	4979,88	<1>C.88.a.; <2>C.88.b.; <3>C.88.c.; <4>C.88.d.	bezpłatny	0
Sunitinib Pharmascience, kaps. twarde, 50 mg	28 szt.	05909991469610	2022-05-01	<1>3 lata/<2>2 lata	1079.0, Sunitinib	6034,00	6516,72	6907,72	6639,84	<1>C.88.a.; <2>C.88.c.	bezpłatny	0
Sunitinib Ranbaxy, kaps. twarde, 12,5 mg	28 szt.	05909991465612	2023-11-01	2 lata	1079.0, Sunitinib	1000,00	1080,00	1144,80	1144,80	<1>C.88.a.; <2>C.88.b.; <3>C.88.c.; <4>C.88.d.	bezpłatny	0
Sunitinib Ranbaxy, kaps. twarde, 25 mg	28 szt.	05909991465643	2023-11-01	2 lata	1079.0, Sunitinib	2000,00	2160,00	2289,60	2289,60	<1>C.88.a.; <2>C.88.b.; <3>C.88.c.; <4>C.88.d.	bezpłatny	0
Sunitinib Ranbaxy, kaps. twarde, 50 mg	28 szt.	05909991465704	2023-11-01	2 lata	1079.0, Sunitinib	4000,00	4320,00	4579,20	4579,20	<1>C.88.a.; <2>C.88.c.	bezpłatny	0
Sunitinib Sandoz, kapsułki twarde, 12,5 mg	28 kaps.	05907626709261	2022-05-01	<1><2><4>3 lata/<3>2 lata	1079.0, Sunitinib	1508,50	1629,18	1726,93	1659,96	<1>C.88.a.; <2>C.88.b.; <3>C.88.c.; <4>C.88.d.	bezpłatny	0
Sunitinib Sandoz, kapsułki twarde, 25 mg	28 kaps.	05907626709278	2022-05-01	<1><2><4>3 lata/<3>2 lata	1079.0, Sunitinib	3017,00	3258,36	3453,86	3319,92	<1>C.88.a.; <2>C.88.b.; <3>C.88.c.; <4>C.88.d.	bezpłatny	0

Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenie biorcy
Sunitinib Sandoz, kapsułki twarde, 50 mg	28 kaps.	05907626709292	2022-05-01	<1>3 lata/<2>2 lata	1079.0, Sunitynib	6034,00	6516,72	6907,72	6639,84	<1>C.88.a.; <2>C.88.c.	bezpłatny	0
Sunitinib Stada, kaps. twarde, 12,5 mg	28 szt.	05909991436612	2022-09-01	<1><2><4>3 lata/<3>2 lata	1079.0, Sunitynib	1382,50	1493,10	1582,69	1582,69	<1>C.88.a.; <2>C.88.b.; <3>C.88.c.; <4>C.88.d.	bezpłatny	0
Sunitinib Stada, kaps. twarde, 25 mg	28 szt.	05909991436643	2022-09-01	<1><2><4>3 lata/<3>2 lata	1079.0, Sunitynib	2765,00	2986,20	3165,37	3165,37	<1>C.88.a.; <2>C.88.b.; <3>C.88.c.; <4>C.88.d.	bezpłatny	0
Sunitinib Stada, kaps. twarde, 37,5 mg	28 szt.	05909991436650	2022-09-01	<1><2><4>3 lata/<3>2 lata	1079.0, Sunitynib	4147,50	4479,30	4748,06	4748,06	<1>C.88.a.; <2>C.88.b.; <3>C.88.c.; <4>C.88.d.	bezpłatny	0
Sunitinib Stada, kaps. twarde, 50 mg	28 szt.	05909991436681	2022-09-01	<1>3 lata/<2>2 lata	1079.0, Sunitynib	5530,00	5972,40	6330,74	6330,74	<1>C.88.a.; <2>C.88.c.	bezpłatny	0
Sunitinib Teva, kaps. twarde, 12,5 mg	28 szt. (blister)	05909991366520	2022-05-01	<1><2><4>3 lata/<3>2 lata	1079.0, Sunitynib	1508,50	1629,18	1726,93	1659,96	<1>C.88.a.; <2>C.88.b.; <3>C.88.c.; <4>C.88.d.	bezpłatny	0
Sunitinib Teva, kaps. twarde, 25 mg	28 szt. (blister)	05909991366575	2022-05-01	<1><2><4>3 lata/<3>2 lata	1079.0, Sunitynib	3017,00	3258,36	3453,86	3319,92	<1>C.88.a.; <2>C.88.b.; <3>C.88.c.; <4>C.88.d.	bezpłatny	0
Sunitinib Teva, kaps. twarde, 50 mg	28 szt. (blister)	05909991366674	2022-05-01	<1>3 lata/<2>2 lata	1079.0, Sunitynib	6034,00	6516,72	6907,72	6639,84	<1>C.88.a.; <2>C.88.c.	bezpłatny	0

Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biocy
Sunitinib Zentiva, kaps. twarde, 12,5 mg	28 szt. (blister)	05909991455262	2022-05-01	<1><2><4>3 lata/<3>2 lata	1079.0, Sunitynib	1508,50	1629,18	1726,93	1659,96	<1>C.88.a.; <2>C.88.b.; <3>C.88.c.; <4>C.88.d.	bezpłatny	0
Sunitinib Zentiva, kaps. twarde, 25 mg	28 szt. (blister)	05909991455200	2022-05-01	<1><2><4>3 lata/<3>2 lata	1079.0, Sunitynib	3017,00	3258,36	3453,86	3319,92	<1>C.88.a.; <2>C.88.b.; <3>C.88.c.; <4>C.88.d.	bezpłatny	0
Sunitinib Zentiva, kaps. twarde, 50 mg	28 szt. (blister)	05909991455330	2022-05-01	<1>3 lata/<2>2 lata	1079.0, Sunitynib	6034,00	6516,72	6907,72	6639,84	<1>C.88.a.; <2>C.88.c.	bezpłatny	0
Sunitynib Mylan, kaps. twarde, 12,5 mg	28 szt. (blister)	05909991419301	2022-05-01	<1><2><4>3 lata/<3>2 lata	1079.0, Sunitynib	1450,00	1566,00	1659,96	1659,96	<1>C.88.a.; <2>C.88.b.; <3>C.88.c.; <4>C.88.d.	bezpłatny	0
Sunitynib Mylan, kaps. twarde, 25 mg	28 szt. (blister)	05909991419349	2022-05-01	<1><2><4>3 lata/<3>2 lata	1079.0, Sunitynib	2900,00	3132,00	3319,92	3319,92	<1>C.88.a.; <2>C.88.b.; <3>C.88.c.; <4>C.88.d.	bezpłatny	0
Sunitynib Mylan, kaps. twarde, 50 mg	28 szt. (blister)	05909991419479	2022-05-01	<1>3 lata/<2>2 lata	1079.0, Sunitynib	5800,00	6264,00	6639,84	6639,84	<1>C.88.a.; <2>C.88.c.	bezpłatny	0
Pazopanib												
Votrient, tabl. powł., 200 mg	30 szt.	05909990764877	2021-05-01	3 lata	1110.0, Pazopanib	2070,00	2235,60	2369,74	2369,74	B.8.; B.10.	bezpłatny	0
Votrient, tabl. powł., 200 mg	90 szt.	05909990764884	2021-05-01	3 lata	1110.0, Pazopanib	6210,00	6706,80	7109,21	7109,21	B.8.; B.10.	bezpłatny	0
Votrient, tabl. powł., 400 mg	30 szt.	05909990764891	2021-05-01	3 lata	1110.0, Pazopanib	4140,00	4471,20	4739,47	4739,47	B.8.; B.10.	bezpłatny	0

Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniodawcy
Votrient, tabl. powł., 400 mg	60 szt.	05909990764907	2021-05-01	3 lata	1110.0, Pazopanib	8280,00	8942,40	9478,94	9478,94	B.8.; B.10.	bezpłatny	0
Temsylolimus												
Torisel, koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do infuzji, 30 mg	1 fiol. 1,2 ml + 1 fiol. 2,2 ml rozp.	05909990080663	2023-11-01	3 lata	1150.0, Temsylolimus	2518,00	2719,44	2882,61	2882,61	B.10.	bezpłatny	0
Kabozantynib												
Cabometyx, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	03582186003947	<1>2023-05-01 / <2>2022-05-01 / <3>2024-01-01	<1> <2>2 lata / <3>6 miesięcy	1175.0, Kabozantynib	26160,00	28252,80	29947,97	14973,99	<1>B.5.; <2>B.10.; <3>B.119.	bezpłatny	0
Cabometyx, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	03582186003954	<1>2023-05-01 / <2>2022-05-01 / <3>2024-01-01	<1> <2>2 lata / <3>6 miesięcy	1175.0, Kabozantynib	26160,00	28252,80	29947,97	29947,97	<1>B.5.; <2>B.10.; <3>B.119.	bezpłatny	0
Cabometyx, tabl. powł., 60 mg	30 szt.	03582186003961	<1>2023-05-01 / <2>2022-05-01 / <3>2024-01-01	<1> <2>2 lata / <3>6 miesięcy	1175.0, Kabozantynib	26160,00	28252,80	29947,97	29947,97	<1>B.5.; <2>B.10.; <3>B.119.	bezpłatny	0

Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenie biorcy
Niwolumab												
Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991220518	<1>2023-03-01 / <2>2023-01-01 / <3>2022-05-01 / <4><5><6>2023-09-01 / <7>2022-09-01 / <8>2023-11-01	<1><2><3><5><6><7><8>2 lata / <4>2 lata 8 miesięcy	1144.0, Niwolumab	5915,61	6388,86	6772,19	6772,18	<1>B.4.; <2>B.6.; <3>B.10.; <4>B.52.; <5>B.58.; <6>B.59.; <7>B.77.; <8>B.141.FM.	bezpłatny	0
Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	05909991220501	<1>2023-03-01 / <2>2023-01-01 / <3>2022-05-01 / <4><5><6>2023-09-01 / <7>2022-09-01 / <8>2023-11-01	<1><2><3><5><6><7><8>2 lata / <4>2 lata 8 miesięcy	1144.0, Niwolumab	2366,24	2555,54	2708,87	2708,87	<1>B.4.; <2>B.6.; <3>B.10.; <4>B.52.; <5>B.58.; <6>B.59.; <7>B.77.; <8>B.141.FM.	bezpłatny	0
Ipilimumab												
Yervoy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990872442	<1>2023-03-01 / <2>2023-01-01 / <3>2022-05-01 / <4><5>2023-09-01	2 lata	1124.0, Ipilimumab	12613,80	13622,90	14440,28	14162,90	<1>B.4.; <2>B.6.; <3>B.10.; <4>B.58.; <5>B.59.	bezpłatny	0

Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Yervoy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml	1 fiol.po 40 ml	05909990872459	<1>2023-03-01 / <2>2023-01-01 / <3>2022-05-01 / <4><5>2023-09-01	2 lata	1124.0, Ipilimumab	50455,19	54491,61	56651,61	56651,61	<1>B.4.; <2>B.6.; <3>B.10.; <4>B.58.; <5>B.59.	bezpłatny	0

4.3 Charakterystyka wybranych komparatorów

4.3.1 Sunitynib

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące leku sunitynib. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 26 podsumowano charakterystykę leku sunitynib, będącego jednym z komparatorów w analizie [ChPL Sutent].

Tab. 26. Charakterystyka komparatorów – sunitynib.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Sutent 12,5 mg kapsułki twarde Sutent 25 mg kapsułki twarde Sutent 37,5 mg kapsułki twarde Sutent 50 mg kapsułki twarde
Kod ATC	ATC: L01XE04
Substancja czynna	Sunitynib
Wskazanie	Rak nerkowokomórkowy z przerzutami (ang. <i>MRCC, Metastatic renal cell carcinoma</i>). Sutent jest wskazany w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego i (lub) raka nerkowokomórkowego z przerzutami (MRCC) u dorosłych.
Dawkowanie	Zalecana dawka produktu Sutent wynosi 50 mg raz na dobę, przyjmowana doustnie przez 4 kolejne tygodnie, po czym następuje 2-tygodniowa przerwa (schemat 4/2), co stanowi pełny cykl 6 tygodni.
Droga podania	Podanie doustne.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Sunitynib hamuje liczne receptory kinazy tyrozynowej (ang. <i>RTK, receptor tyrosine kinase</i>), które biorą udział we wzroście nowotworów, w neoangiogenezie i w rozsiewie choroby nowotworowej z przerzutami. Sunitynib został zidentyfikowany jako inhibitor receptorów płytkowego czynnika wzrostu (PDGFR α i PDGFR β), receptorów czynników wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGFR1, VEGFR2 i VEGFR3), receptorów czynnika komórek pnia (KIT), kinazy tyrozynowej podobnej do Fms-3 (FLT3), receptorów czynnika stymulującego powstawanie kolonii (CSF-1R) i receptorów glejopochodnego czynnika neurotroficznego (RET). W testach biochemicznych i komórkowych podstawowy metabolit leku sunitynib wykazuje działanie podobne do leku sunitynib.

Źródło: ChPL Sutent

4.3.1.1 Zarejestrowane wskazania

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (ang. GIST, *Gastrointestinal stromal tumour*)

Sutent[®] (sunitynib) jest wskazany w leczeniu nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) nieoperacyjnych i (lub) z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu leczenia lekiem imatynib ze względu na oporność lub nietolerancję.

Rak nerkowokomórkowy z przerzutami (ang. MRCC, *Metastatic renal cell carcinoma*)

Sutent[®] jest wskazany w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego i (lub) raka nerkowokomórkowego z przerzutami (MRCC) u dorosłych.

Nowotwory neuroendokrynne trzustki (ang. pNET, *Pancreatic neuroendocrine tumours*)

Sutent[®] jest wskazany w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki (pNET) nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby.

4.3.1.2 Dawkowanie i sposób podania

W przypadku GIST i MRCC, zalecana dawka produktu Sutent[®] wynosi 50 mg raz na dobę, przyjmowana doustnie przez 4 kolejne tygodnie, po czym następuje 2-tygodniowa przerwa (schemat 4/2), co stanowi pełny cykl 6 tygodni.

W przypadku pNET zalecana dawka produktu Sutent[®] wynosi 37,5 mg raz na dobę, przyjmowana doustnie w sposób ciągły.

Dostosowanie dawki

Bezpieczeństwo i tolerancja

W przypadku GIST i MRCC można stopniowo dokonywać zmian dawkowania za każdym razem o 12,5 mg, zależnie od indywidualnie ocenianego bezpieczeństwa i tolerancji. Dawka dobową nie powinna być większa niż 75 mg i nie powinna być mniejsza niż 25 mg.

W przypadku pNET można stopniowo dokonywać zmian dawkowania za każdym razem o 12,5 mg, zależnie od indywidualnie ocenianego bezpieczeństwa i tolerancji. Dawka maksymalna podawana w badaniu III fazy dotyczącym pNET wynosiła 50 mg na dobę.

W zależności od indywidualnej oceny bezpieczeństwa i tolerancji może być konieczne zastosowanie przerw w podawaniu produktu.

4.3.1.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej; kod ATC: L01XE04.

Sunitynib hamuje liczne receptory kinazy tyrozynowej (ang. RTK, receptor tyrosine kinase), które biorą udział we wzroście nowotworów, w neoangiogenezie i w rozsiewie choroby nowotworowej z przerzutami. Sunitynib został zidentyfikowany jako inhibitor receptorów płytkowego czynnika wzrostu (PDGFR α i PDGFR β), receptorów czynników wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGFR1, VEGFR2 i VEGFR3), receptorów czynnika komórek pnia (KIT), kinazy tyrozynowej podobnej do Fms-3 (FLT3), receptorów czynnika stymulującego powstawanie kolonii (CSF-1R) i receptorów glejopochodnego czynnika neurotroficznego (RET). W testach biochemicznych i komórkowych podstawowy metabolit leku sunitynib wykazuje działanie podobne do sunitynibu.

4.3.1.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.3.1.5 Przedawkowanie

Nie istnieje swoista odtrutka, a leczenie przedawkowania produktem Sutent[®] powinno polegać na zastosowaniu standardowych środków wspomagających. O ile istnieją wskazania, można uzyskać eliminację niewchłoniętej substancji czynnej poprzez wywołanie wymiotów lub płukanie żołądka.

Zgłaszano przypadki przedawkowania; niektóre z nich wiązały się z występowaniem działań niepożądanych pokrywających się ze znanym profilem bezpieczeństwa stosowania leku sunitynib.

4.3.1.6 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najbardziej ciężkie działania niepożądane związane z leczeniem lekiem sunitynib to: niewydolność nerek, niewydolność serca, zator tętnicy płucnej, perforacja przewodu pokarmowego oraz krwotoki (np. krwotok z układu oddechowego, przewodu pokarmowego, guza, układu moczowego oraz krwotok mózgowy); niektóre z nich prowadziły do zgonu. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia (występujących u pacjentów w badaniach rejestracyjnych RCC, GIST i pNET) należały: zmniejszenie apetytu, zaburzenia smaku, nadciśnienie tętnicze, uczucie zmęczenia, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (takie jak biegunka, nudności, zapalenie jamy ustnej, niestrawność i wymioty), przebarwienia skórne oraz erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa. Nasilenie tych objawów może się zmniejszać wraz z kontynuacją leczenia. Podczas leczenia może rozwinąć się niedoczynność tarczycy. Do najczęściej występujących działań niepożądanych należą zaburzenia hematologiczne (np. neutropenia, małopłytkowość i niedokrwistość).

Prowadzące do zgonu zdarzenia niepożądane inne niż wymienione powyżej lub poniżej, których związek ze stosowaniem leku sunitynib uznano za możliwy, obejmowały

niewydolność wielonarządową, rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe, krwotok do jamy otrzewnowej, niewydolność nadnerczy, odmę opłucnową, wstrząs lub nagły zgon.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniżej wymieniono działania niepożądane zgłaszane przez pacjentów z GIST, MRCC i pNET w danych zbiorczych obejmujących 7115 pacjentów, częstości występowania i stopnia ciężkości (NCI-CTC AE). Włączono również działania niepożądane stwierdzone w badaniach klinicznych po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Częstość występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 27. Działania niepożądane zgłaszane w związku z sunitynibem.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Zakażenia wirusowe Zakażenia układu oddechowego Ropień Zakażenia grzybicze Zakażenia dróg moczowych Zakażenia skóry Posocznica	Martwicze zapalenie powięzi Zakażenia bakteryjne		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia Małopłytkowość Niedokrwistość Leukopenia	Limfopenia	Pancytopenia	Mikroangiopatia zakrzepowa	
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość	Obrzęk naczynioruchowy	
Zaburzenia endokrynologiczne	Niedoczynność tarczycy		Nadczynność tarczycy	Zapalenie tarczycy	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie łaknienia	Odwodnienie Hipoglikemia		Zespół ostrego rozpadu guza	
Zaburzenia psychiczne	Bezsenna	Depresja			
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy Bóle głowy Zaburzenia smaku	Neuropatia obwodowa Parestezje Niedoczulica	Krwotok mózgowy Udar mózgu	Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii	

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
		Przeczulica	Przemijający napad niedokrwienny		
Zaburzenia oka		Obrzęk tkanek oczodołu Obrzęk powiek Zwiększone łzawienie			
Zaburzenia serca		Niedokrwienie mięśnia sercowego Zmniejszenie frakcji wyrzutowej	Zastoinowa niewydolność serca Zawał mięśnia sercowego Niewydolność serca Kardiomiopatia Wysięk osierdziowy Wydłużenie odstępu QT w EKG	Niewydolność lewokomorowa Zaburzenia rytmu typu torsade de pointes	
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze	Zakrzepica żył głębokich Uderzenia gorąca Nagłe zaczerwienienie twarzy	Krwotok z guza		Tętniak i rozwarstwienie tętnicy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność Krwotok z nosa Kaszel	Zator tętnicy płucnej Wysięk opłucnowy Krwioplucie Duszność wysiłkowa Ból jamy ustnej i gardła Niedrożność nosa Suchość błon śluzowych nosa	Krwotok płucny Niewydolność oddechowa		
Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej Ból brzucha Wymioty Biegunka Niestrawność Nudności Zaparcia	Choroba refluksowa przełyku Dysfagia Krwotok z przewodu pokarmowego Zapalenie przełyku Wzdęcie brzucha Dyskomfort w nadbrzuszu Krwotok z odbytu Krwawienie z dziąseł Owrzodzenie jamy ustnej	Perforacja przewodu pokarmowego Zapalenie trzustki Przetoka odbytu		

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
		Ból odbytu Zapalenie warg Guzy krwawnicze Ból języka Ból w jamie ustnej Suchość w jamie ustnej Wzdęcia Dyskomfort w jamie ustnej Odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej lub gazu			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Niewydolność wątroby Zapalenie pęcherzyka żółciowego Zaburzenia czynności wątroby	Zapalenie wątroby	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Przebarwienia skóry Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej Wysypka Zmiany koloru włosów Suchość skóry	Złuszczenie skóry Reakcje skórne Egzema Pęcherze Rumień Łysienie Trądzik Świąd Hiperpigmentacja skóry Zmiany skórne Rogowacenie skóry Zapalenie skóry Zaburzenia dotyczące płytki paznokciowej		Rumień wielopostaciowy Zespół Stevensa-Johnsona Piodermia zgorzelinowa Martwica toksyczno-rozplywna naskórka	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból w kończynach Bóle stawowe Ból pleców	Bóle mięśniowo-szkieletowe Kurcze mięśni Bóle mięśniowe Osłabienie mięśni	Martwica kości szczęki i (lub) żuchwy Przetoka	Rabdomioliza Miopatia	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Niewydolność nerek Ostra niewydolność nerek Zmiana barwy moczu Białkomocz	Krwotok z dróg moczowych	Zespół nerczycowy	

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zapalenie błon śluzowych Zmęczenie Obrzęk Gorączka	Ból w klatce piersiowej Ból Zespół rzekomogrypowy Dreszcze	Nieprawidłowy proces gojenia się ran		
Badania diagnostyczne		Zmniejszenie masy ciała Zmniejszenie liczby białych krwinek Zwiększenie aktywności lipazy Zmniejszenie liczby płytek krwi Zmniejszenie stężenia hemoglobiny Zwiększona aktywność amylazy Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi Zwiększone ciśnienie tętnicze Zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi	Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi Zwiększone stężenie TSH we krwi		

4.3.1.7 Kompetencje personelu

Leczenie produktem Sutent[®] powinien rozpoczynać lekarz doświadczony w podawaniu leków przeciwnowotworowych.

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

4.3.2 Pazopanib

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące leku pazopanib. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 28 podsumowano charakterystykę leku pazopanib, będącego jednym z komparatorów w przedmiotowej analizie [ChPL Votrient®].

Tab. 28. Charakterystyka komparatorów – pazopanib.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Votrient 200 mg tabletki powlekane 30 szt. - 05909990764877 Votrient 200 mg tabletki powlekane 90 szt. - 05909990764884 Votrient 400 mg tabletki powlekane 30 szt. - 05909990764891 Votrient 400 mg tabletki powlekane 90 szt. - 05909990764907
Kod ATC	ATC: L01XE11
Substancja czynna	Pazopanib.
Wskazanie	Rak nerkowokomórkowy (ang. <i>renal cell carcinoma</i> , RCC) Produkt Votrient jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC) oraz w leczeniu pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC).
Dawkowanie	Zalecana dawka leku pazopanib wynosi 800 mg raz na dobę.
Droga podania	Podawanie doustne.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Pazopanib jest podawany doustnie silnym, o wielokierunkowym działaniu, inhibitorem kinazy tyrozynowej receptorów naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGFR)-1, -2, i -3, płytkowopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR)- α i - β oraz receptora czynnika komórek macierzystych (c-KIT), z wartościami IC ₅₀ wynoszącymi odpowiednio 10, 30, 47, 71, 84 i 74 nM. W doświadczeniach nieklinicznych pazopanib hamował w sposób zależny od dawki indukowaną przez ligandy autofosforylację receptorów VEGFR-2, c-Kit i PDGFR- β w komórkach. W warunkach in vivo pazopanib hamował indukowaną VEGF fosforylację VEGFR-2 w płucach myszy, angiogenezę w badaniach na różnych modelach zwierzęcych i wzrost licznych ksenoprzeszczepów nowotworów człowieka u myszy.

Źródło: ChPL Votrient

4.3.2.1 Zarejestrowane wskazania

Rak nerkowokomórkowy (ang. *renal cell carcinoma*, RCC)

Produkt Votrient® jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC) oraz w leczeniu pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC).

Mięsaki tkanek miękkich (ang. *soft tissue sarcoma*, STS)

Produkt Votrient® jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z określonymi podtypami zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich (STS), którzy wcześniej otrzymali chemioterapię w leczeniu choroby rozsianej lub u których nastąpiła progresja choroby w ciągu 12 miesięcy od leczenia neoadjuwantowego i (lub) adjuwantowego. Skuteczność i bezpieczeństwo leku pazopanib oceniano w poszczególnych podtypach histologicznych STS.

4.3.2.2 Dawkowanie i sposób podania

Zalecana dawka leku pazopanib w leczeniu RCC lub STS wynosi 800 mg raz na dobę.

Modyfikacja dawki

W zależności od indywidualnej tolerancji leczenia, w celu opanowania działań niepożądanych, dawkę należy dostosowywać (zmniejszyć lub zwiększyć), zmniejszając lub zwiększając ją stopniowo, za każdym razem o 200 mg. Dawka leku pazopanib nie powinna być większa niż 800 mg.

Sposób podawania

Pazopanib przeznaczony jest do stosowania doustnego. Należy go przyjmować bez jedzenia, co najmniej jedną godzinę przed posiłkiem lub dwie godziny po posiłku. Tabletki powlekane należy połykać w całości, popijając wodą; nie należy ich łamać ani kruszyć.

4.3.2.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, pozostałe leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych, kod ATC: L01XE11

Pazopanib jest podawanym doustnie silnym, o wielokierunkowym działaniu, inhibitorem kinazy tyrozynowej receptorów naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGFR)-1, -2, i -3, płytkowopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR)- α i - β oraz receptora czynnika komórek macierzystych (c-KIT), z wartościami IC₅₀ wynoszącymi odpowiednio 10, 30, 47, 71, 84 i 74 nM. W doświadczeniach nieklinicznych pazopanib hamował w sposób zależny od dawki indukowaną przez ligandy autofosforylację receptorów VEGFR-2, c-Kit i PDGFR- β w komórkach. W warunkach *in vivo* pazopanib hamował indukowaną VEGF fosforylację VEGFR-2 w płucach myszy, angiogenezę w badaniach na różnych modelach zwierzęcych i wzrost licznych ksenoprzeszczepów nowotworów człowieka u myszy.

4.3.2.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.3.2.5 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych oceniano dawki do 2000 mg leku pazopanib. Zmęczenie 3. stopnia (toksyczność ograniczająca wielkość dawki) i nadciśnienie 3. stopnia obserwowano u 1 na 3 pacjentów przyjmujących odpowiednio 2000 mg i 1000 mg na dobę.

Nie istnieje swoista odtrutka, którą można by zastosować w przypadku przedawkowania leku pazopanib. W przypadku przedawkowania należy zastosować ogólne środki wspomagające.

4.3.2.6 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa stosowania i tolerancji zastosowania leku pazopanib u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym (całkowita liczba pacjentów n=1149) przeprowadzono na podstawie danych zebranych w głównym badaniu u pacjentów z rakiem nerki (VEG105192, n=290), w badaniu będącym przedłużeniem poprzedniego badania (VEG107769, n=71), w uzupełniającym badaniu II fazy (VEG102616, n=225) oraz w randomizowanym, otwartym badaniu III fazy typu non-inferiority przeprowadzonym metodą prób równoległych (VEG108844, n=557).

Ogólną ocenę bezpieczeństwa stosowania i tolerancji leku pazopanib u pacjentów z STS (całkowita liczba pacjentów n=382) przeprowadzono na podstawie danych zebranych w głównym badaniu u pacjentów z STS (VEG110727, n=369) oraz w uzupełniającym badaniu II fazy (VEG20002, n=142).

Najważniejsze ciężkie działania niepożądane zidentyfikowane w badaniach klinicznych u pacjentów z RCC i STS obejmowały: przemijające napady niedokrwienne, udar niedokrwienno-mózgowy, niedokrwienie mięśnia sercowego, zawał serca i mózgu, zaburzenia czynności serca, perforacje i przetoki w przewodzie pokarmowym, wydłużenie odstępu QT, zaburzenia rytmu serca typu „torsade de pointes” oraz krwotoki z płuc, z przewodu pokarmowego i do mózgu, przy czym wszystkie te działania niepożądane obserwowano u <1% leczonych pacjentów.

Inne istotne ciężkie działania niepożądane zidentyfikowane w badaniach u pacjentów z STS obejmowały żylne powikłania zakrzepowo-zatorowe, zaburzenia czynności lewej komory i odmě płucnową.

Do zdarzeń prowadzących do zgonu, które uznano za potencjalnie związane ze stosowaniem leku pazopanib, należały: krwotok z przewodu pokarmowego, krwotok z płuc/krwiopłucie, zaburzenia czynności wątroby, perforacja przewodu pokarmowego i udar niedokrwienno-mózgowy.

Do najczęstszych działań niepożądanych (występujących u co najmniej 10% pacjentów) dowolnego stopnia, obserwowanych w badaniach u pacjentów z RCC i STS, należały: biegunka, zmiana koloru włosów, hipopigmentacja skóry, złuszcząca wysypka, nadciśnienie

tętnicze, nudności, ból głowy, uczucie zmęczenia, jadłowstręt, wymioty, zaburzenia smaku, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zmniejszenie masy ciała, ból, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej.

4.3.2.7 Kompetencje personelu

Leczenie produktem Votrient może być rozpoczynane wyłącznie przez lekarza z doświadczeniem w stosowaniu produktów leczniczych przeciwnowotworowych.

4.3.3 Temsyrolimus

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące leku temsyrolimus. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 29 podsumowano charakterystykę leku temsyrolimus, będącego jednym z komparatorów w przedmiotowej analizie [ChPL Torisel®].

Tab. 29. Charakterystyka komparatorów – temsyrolimus.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Torisel 30 mg koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji
Kod ATC	ATC: L01X E09
Substancja czynna	Temsyrolimus.
Wskazanie	Rak nerkowokomórkowy Torisel® jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC, ang. <i>renal cell carcinoma</i>), u których występują co najmniej trzy z sześciu prognostycznych czynników ryzyka.
Dawkowanie	Zalecana dawka leku temsyrolimus podawana w zaawansowanym raku nerkowokomórkowym wynosi 25 mg we wlewie dożylnym trwającym od 30 do 60 minut raz w tygodniu.
Droga podania	Podawanie dożylne.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Temsyrolimus jest selektywnym inhibitorem kinazy mTOR (ang. mammalian target of rapamycin). Temsyrolimus wiąże wewnątrzkomórkowe białko (FKBP-12), zaś powstały w ten sposób kompleks wiąże i hamuje aktywność kinazy mTOR, kontrolującej podział komórek. In vitro, przy wysokim stężeniu (10-20 µM) i nieobecności FKBP-12 temsyrolimus może wiązać i hamować mTOR. Zaobserwowano dwufazową odpowiedź na dawkę hamowania wzrostu komórek. Wysokie stężenie powoduje całkowite zahamowanie wzrostu komórek in vitro, podczas gdy hamowanie za pośrednictwem kompleksu FKBP-12/temsyrolimus powoduje ograniczenie rozrostu komórek o ok.

	<p>50%. Hamowanie aktywności mTOR powoduje zahamowanie wzrostu komórek nowotworowych w fazie G1 przy stężeniu nanomolarnym oraz zatrzymanie wzrostu przy stężeniu mikromolarnym, wynikające z selektywnego przerwania procesu translacji białek regulujących cykl komórkowy, takich jak cykliny typu D, c-myc i dekarboksylaza ornitynowa. Zahamowanie aktywności mTOR blokuje jej zdolność fosforylowania, a przez to kontrolowania aktywności czynników translacji białek (4E-BP1 i S6K, oba poniżej mTOR w kaskadzie P13 kinazy/AKT), które kontrolują podział komórek.</p> <p>Oprócz regulowania cyklu komórkowego białek, kinaza mTOR może regulować translację czynników indukowanych hipoksją HIF-1 i HIF-2 alfa. Są to czynniki transkrypcyjne regulujące zdolność nowotworów do adaptacji do mikrośrodowisk hipoksyjnych oraz produkcji czynnika odpowiedzialnego za angiogenezę - naczyniowego śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF). Przeciwnowotworowe działanie leku temsyrolimus może w części wynikać również z jego zdolności obniżania poziomów HIF i VEGF w nowotworze lub jego mikrośrodowisku, co hamuje rozwój naczyń krwionośnych.</p>
--	---

Źródło: ChPL Torisel®

4.3.3.1 Zarejestrowane wskazania

Rak nerkowokomórkowy

Torisel® jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC, ang. *renal cell carcinoma*), u których występują co najmniej trzy z sześciu prognostycznych czynników ryzyka.

Chłoniak z komórek płaszczka

Torisel® jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym i (lub) opornym chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL, ang. *mantle cell lymphoma*).

4.3.3.2 Dawkowanie i sposób podania

Okolo 30 minut przed rozpoczęciem podania każdej dawki leku temsyrolimus pacjenci powinni otrzymać dożylnie lek difenhydramina w dawce 25 mg do 50 mg (lub podobny produkt przeciwhistaminowy).

Leczenie produktem Torisel® należy kontynuować, dopóki pacjent nie przestanie odnosić korzyści klinicznych z leczenia lub dopóki nie wystąpi groźna toksyczność.

Rak nerkowokomórkowy

Zalecana dawka leku temsyrolimus podawana w zaawansowanym raku nerkowokomórkowym wynosi 25 mg we wlewie dożylnym trwającym od 30 do 60 minut raz w tygodniu.

W przypadku podejrzenia wystąpienia reakcji niepożądanych może zaistnieć konieczność tymczasowego przerwania i (lub) zmniejszenia dawki leku temsyrolimus. Jeśli podejrzewana

reakcja niepożądana nie daje się opanować poprzez opóźnianie dawek produktu, wtedy dawka leku temsyrolimus może być zmniejszana o 5 mg/tydzień.

4.3.3.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01X E09.

Temsyrolimus jest selektywnym inhibitorem kinazy mTOR (ang. *mammalian target of rapamycin*). Temsyrolimus wiąże wewnątrzkomórkowe białko (FKBP-12), zaś powstały w ten sposób kompleks wiąże i hamuje aktywność kinazy mTOR, kontrolującej podział komórek. In vitro, przy wysokim stężeniu (10-20 μM) i nieobecności FKBP-12 temsyrolimus może wiązać i hamować mTOR. Zaobserwowano dwufazową odpowiedź na dawkę hamowania wzrostu komórek. Wysokie stężenie powoduje całkowite zahamowanie wzrostu komórek in vitro, podczas gdy hamowanie za pośrednictwem kompleksu FKBP-12/temsyrolimus powoduje ograniczenie rozrostu komórek o ok. 50%. Hamowanie aktywności mTOR powoduje zahamowanie wzrostu komórek nowotworowych w fazie G1 przy stężeniu nanomolarnym oraz zatrzymanie wzrostu przy stężeniu mikromolarnym, wynikające z selektywnego przerwania procesu translacji białek regulujących cykl komórkowy, takich jak cykliny typu D, c-myc i dekarboksylaza ornitynowa. Zahamowanie aktywności mTOR blokuje jej zdolność fosforylowania, a przez to kontrolowania aktywności czynników translacji białek (4E-BP1 i S6K, oba poniżej mTOR w kaskadzie P13 kinazy/AKT), które kontrolują podział komórek.

Oprócz regulowania cyklu komórkowego białek, kinaza mTOR może regulować translację czynników indukowanych hipoksją HIF-1 i HIF-2 alfa. Są to czynniki transkrypcyjne regulujące zdolność nowotworów do adaptacji do mikrośrodowisk hipoksyjnych oraz produkcji czynnika odpowiedzialnego za angiogenezę - naczyniowego śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF). Przeciwnowotworowe działanie leku temsyrolimus może w części wynikać również z jego zdolności obniżania poziomów HIF i VEGF w nowotworze lub jego mikrośrodowisku, co hamuje rozwój naczyń krwionośnych.

4.3.3.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na temsyrolimus, jego metabolity (w tym syrolimus), polisorbata 80 lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.3.3.5 Przedawkowanie

Nie istnieje specyficzny sposób leczenia przedawkowania leku temsyrolimus. Podczas gdy temsyrolimus był w bezpieczny sposób podawany pacjentom z rakiem nerki w powtarzających się dawkach dożylnych sięgających 220 mg/m² pc., to u jednego pacjenta z chłoniakiem z komórek płaszczka dwukrotne podanie leku temsyrolimus w dawce 330 mg/tydzień spowodowało krwawienie z odbyticy stopnia 3. oraz biegunkę stopnia 2.

4.3.3.6 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najcięższe działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych dla leku temsyrolimus to reakcje nadwrażliwości i (lub) reakcje w trakcie wlewu (w tym reakcje zagrażające życiu i rzadkie reakcje prowadzące do zgonu), hiperglikemia i (lub) nietolerancja glukozy, zakażenia, śródmiąższowe choroby płuc (zapalenie płuc), hiperlipidemia, krwotok wewnątrzczaszkowy, niewydolność nerek, perforacja jelit, powikłania w gojeniu ran, małopłytkowość, neutropenia (w tym gorączka neutropeniczna), zatorowość płucna. Działania niepożądane (wszystkich stopni) występujące u co najmniej 20% pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym i chłoniakiem z komórek płaszczka w badaniach rejestracyjnych obejmowały: niedokrwistość, nudności, wysypkę (w tym wysypkę, wysypkę świądową, wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę krostkową), zmniejszenie apetytu, obrzęk, astenię, zmęczenie, małopłytkowość, biegunkę, gorączkę, krwawienie z nosa, zapalenie błon śluzowych, zapalenie jamy ustnej, wymioty, hiperglikemię, hipercholesterolemię, zaburzenia smaku, świąd, kaszel, zakażenie, zapalenie płuc, duszność. Zaobserwowano przypadki zaćmy u niektórych pacjentów otrzymujących równocześnie temsyrolimus i IFN- α .

W oparciu o wyniki badań 3 fazy, u pacjentów w podeszłym wieku istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia niektórych działań niepożądanych, w tym obrzęku twarzy, zapalenia płuc, wysięku opłucnowego, niepokoju, depresji, bezsenności, duszności, leukopenii, limfopenii, bólu mięśni, bólu stawów, braku smaku, zawrotów głowy, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenia śluzówki i nieżyty nosa. Ciężkie działania niepożądane, które obserwowano w badaniach klinicznych dla leku temsyrolimus u pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, ale które nie wystąpiły w badaniach klinicznych leku u pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka obejmują anafilaksję, zaburzenia gojenia ran, niewydolność nerek ze skutkiem śmiertelnym i zatorowość płucną. Ciężkie działania niepożądane, które obserwowano w badaniach klinicznych dla leku temsyrolimus u pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka, ale które nie wystąpiły w badaniach klinicznych leku temsyrolimus u pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym obejmują małopłytkowość i neutropenię (w tym gorączkę neutropeniczną).

Dodatkowe informacje dotyczące ciężkich działań niepożądanych oraz sposobu postępowania w przypadku ich wystąpienia.

Działania niepożądane po podaniu dawki leku temsyrolimus 175 mg na tydzień u pacjentów z MCL, np. zakażenia stopnia 3. lub 4. albo małopłytkowość występują częściej niż po podaniu dawki leku temsyrolimus 75 mg na tydzień lub standardowej chemioterapii.

4.3.3.7 Kompetencje personelu

Produkt leczniczy musi być podawany pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

4.3.4 Niwolumab

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące leku niwolumab. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 30 podsumowano charakterystykę leku niwolumab, będącego jednym z komparatorów w przedmiotowej analizie [ChPL Opdivo®].

Tab. 30. Charakterystyka komparatorów - niwolumab.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	OPDIVO 10 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.
Kod ATC	ATC: L01FF01
Substancja czynna	Niwolumab.
Wskazanie	Rak nerkowokomórkowy (ang. <i>renal cell carcinoma</i> , RCC) OPDIVO w monoterapii jest wskazany do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych. OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem. OPDIVO w skojarzeniu z kabozantynibem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów
Dawkowanie	Zalecana dawka produktu leczniczego OPDIVO wynosi, w zależności od wskazania, albo 240 mg niwolumabu podawanego co 2 tygodnie albo 480 mg niwolumabu podawanego co 4 tygodnie.
Droga podania	Podawanie dożylnie.

Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (HuMAb), z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), które wiąże się z receptorem zaprogramowanej śmierci-1 (PD-1) i blokuje jego oddziaływanie z PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest ujemnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że uczestniczy w kontroli odpowiedzi immunologicznej ze strony limfocytów T. Przyłączenie się do receptora PD-1 ligandów PD-L1 i PD-L2, które są obecne na komórkach prezentujących przeciwciała i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworów lub w innych komórkach występujących w mikrośrodowisku guza, powoduje zahamowanie proliferacji limfocytów T oraz wydzielania cytokin. Niwolumab nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie przyłączania się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1. W modelach myszy syngenicznych zablokowanie aktywności receptora PD-1 powodowało zmniejszenie wzrostu guza. Skojarzone działanie hamujące niwolumabu (anty-PD-1) i ipilimumabu (anty-CTLA-4) powoduje lepszą odpowiedź przeciwnowotworową w czerniaku z przerzutami. W mysich syngenicznych modelach nowotworów podwójna blokada PD-1 i CTLA-4 skutkowałą synergistycznym działaniem przeciwnowotworowym.</p>
--	---

Źródło: ChPL Opdivo

4.3.4.1 Zarejestrowane wskazania

Czerniak

OPDIVO w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych.

W porównaniu do niwolumabu w monoterapii dłuższy czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) i przeżycia całkowitego (OS) dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem został stwierdzony tylko u pacjentów z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza.

Leczenie uzupełniające czerniaka

OPDIVO w monoterapii jest wskazany do leczenia uzupełniającego czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji.

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)

OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem i 2 cyklami chemioterapii opartej na pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u dorosłych, u których w tkance nowotworowej nie występują mutacje aktywujące w genie EGFR lub translokacje w genie ALK.

OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych.

Złośliwy międzybłoniak płucnej (ang. *malignant pleural mesothelioma*, MPM)

OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii nieoperacyjnego złośliwego międzybłoniaka płucnej, u dorosłych pacjentów.

Rak nerkowokomórkowy (ang. *renal cell carcinoma*, RCC)

OPDIVO w monoterapii jest wskazany do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych.

OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem.

OPDIVO w skojarzeniu z kabozantynibem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów.

Klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. *classical Hodgkin lymphoma*, cHL)

OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ang. *autologous stem cell transplant*, ASCT) i leczeniu brentuksymabem z wedotyną.

Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi (ang. *squamous cell cancer of the head and neck*, SCCHN)

OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych.

Rak urotelialny

OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Leczenie uzupełniające raka urotelialnego

OPDIVO w monoterapii jest wskazany do leczenia uzupełniającego raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową (ang. *muscle invasive urothelial carcinoma*, MIUC) u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$, z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji MIUC.

Rak jelita grubego w tym odbytnicy (ang. *colorectal cancer*, CRC) z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (ang. *mismatch repair deficient*, dMMR) lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (ang. *microsatellite instability-high*, MSI-H)

OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany w leczeniu raka jelita grubego w tym odbytnicy u dorosłych pacjentów z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną, po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie.

Płaskonabłonkowy rak przełyku (ang. *oesophageal squamous cell carcinoma*, OSCC)

OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku, u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$.

OPDIVO w połączeniu z chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku, u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$.

OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawrotowym lub z przerzutami płaskonabłonkowym rakiem przełyku po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie i pochodnych platyny.

Leczenie uzupełniające raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. *oesophageal or gastro-oesophageal junction cancer*, OC lub GEJC)

OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadiuwantowej.

Gruzołakorak żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. *gastro-oesophageal junction*, GEJ) lub przełyku

OPDIVO w połączeniu z chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii HER-2 ujemnego, zaawansowanego lub z przerzutami gruczołakoraka żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku u dorosłych pacjentów, u których łączny wynik pozytywny (ang. *combined positive score*, CPS) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 5 .

4.3.4.2 Dawkowanie i sposób podania

OPDIVO w monoterapii

Zalecana dawka produktu leczniczego OPDIVO wynosi, w zależności od wskazania, albo 240 mg niwolumabu podawanego co 2 tygodnie albo 480 mg niwolumabu podawanego co 4 tygodnie. Jeśli u pacjenta z czerniakiem, RCC, OC, GEJC lub MIUC (leczenie uzupełniające)

jest konieczna zmiana schematu dawkowania z 240 mg podawanych co 2 tygodnie na schemat 480 mg podawanych co 4 tygodnie, pierwszą dawkę 480 mg należy podać dwa tygodnie po podaniu ostatniej dawki 240 mg. Odwrotnie, jeśli u pacjenta jest konieczna zmiana schematu dawkowania z 480 mg podawanych co 4 tygodnie na schemat 240 mg podawanych co 2 tygodnie, pierwszą dawkę 240 mg należy podać cztery tygodnie po podaniu ostatniej dawki 480 mg.

4.3.4.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty leków z przeciwciałami, inhibitory PD-1/PDL-1 (Białko programowanej śmierci 1/ligand śmierci 1), kod ATC: L01FF01.

Mechanizm działania

Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (HuMAb), z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), które wiąże się z receptorem zaprogramowanej śmierci-1 (PD-1) i blokuje jego oddziaływanie z PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest ujemnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że uczestniczy w kontroli odpowiedzi immunologicznej ze strony limfocytów T. Przyłączenie się do receptora PD-1 ligandów PD-L1 i PD-L2, które są obecne na komórkach prezentujących przeciwciała i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworów lub w innych komórkach występujących w mikrośrodowisku guza, powoduje zahamowanie proliferacji limfocytów T oraz wydzielania cytokin. Niwolumab nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie przyłączania się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1. W modelach myszy syngenicznych zablokowanie aktywności receptora PD-1 powodowało zmniejszenie wzrostu guza.

Skojarzone działanie hamujące niwolumabu (anty-PD-1) i ipilimumabu (anty-CTLA-4) powoduje lepszą odpowiedź przeciwnowotworową w czerniaku z przerzutami. W mysich syngenicznych modelach nowotworów podwójna blokada PD-1 i CTLA-4 skutkowałą synergistycznym działaniem przeciwnowotworowym.

4.3.4.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.3.4.5 Przedawkowanie

Nie stwierdzono przypadków przedawkowania w badaniach klinicznych. W przypadku przedawkowania pacjentów należy uważnie monitorować w celu wykrycia objawów przedmiotowych lub podmiotowych działań niepożądanych, a w razie potrzeby należy natychmiast zastosować odpowiednie leczenie objawowe.

4.3.4.6 Działania niepożądane

Niwolumab w monoterapii

Wyniki zebrane dla niwolumabu stosowanego w monoterapii w leczeniu różnych typów nowotworów (n = 4122), z minimalnym okresem obserwacji od 2,3 do 28 miesięcy, wskazują, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 10\%$) były: uczucie zmęczenia (45%), bóle mięśniowo-szkieletowe (31%), biegunka (26%), kaszel (24%), wysypka (24%), nudności (23%), świąd (19%), zmniejszenie łaknienia (18%), zaparcie (17%), duszność (17%), ból brzucha (16%), zakażenie górnych dróg oddechowych (16%), ból stawów (14%), gorączka (14%), wymioty (14%), ból głowy (13%) i obrzęk (10%). Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopnia 1. lub 2.). U chorych z NDRP nie stwierdzono nowych działań niepożądanych w trwającym co najmniej 63 miesiące okresie obserwacji.

Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem

Przed rozpoczęciem leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem należy zapoznać się z ChPL ipilimumabu. Aby uzyskać dodatkowe informacje o profilu bezpieczeństwa ipilimumabu stosowanego w monoterapii należy zapoznać się z ChPL ipilimumabu.

Czerniak

Wyniki zebrane dla niwolumabu w dawce 1 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. w leczeniu czerniaka (n = 448), z minimalnym okresem obserwacji od 6 do 28 miesięcy, wskazują, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 10\%$) były: wysypka (52%), uczucie zmęczenia (46%), biegunka (43%), świąd (36%), nudności (26%), gorączka (19%), zmniejszenie łaknienia (16%), niedoczynność tarczycy (16%), zapalenie jelita grubego (15%), wymioty (14%), bóle stawów (13%), ból brzucha (13%), bóle głowy (11%) i duszność (10%). Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopnia 1. lub 2.).

Wśród pacjentów leczonych niwolumabem w dawce 1 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. w badaniu CA209067, u 154/313 (49%) pierwsze działanie niepożądane w stopniu 3. lub 4. wystąpiło w czasie fazy leczenia skojarzonego. Wśród 147 pacjentów tej grupy, którzy kontynuowali leczenie w fazie jednofarmakowej, 47 (32%) pacjentów doświadczyło co najmniej jednego działania niepożądanego stopnia 3. lub 4. W czasie fazy leczenia jednofarmakowego. W badaniu CA209067 nie stwierdzono nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa w minimalnym okresie obserwacji wynoszącym 60 miesięcy.

RCC oraz CRC z dMMR lub z MSI-H

Wyniki zebrane dla niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. w leczeniu różnych rodzajów nowotworów (n = 666), z minimalnym okresem obserwacji w zakresie od 17,5 do 27,6 miesiąca, wskazują, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 10\%$) były: uczucie zmęczenia (58%), biegunka

(41%), bóle mięśniowo-szkieletowe (39%), wysypka (38%), świąd (35%), nudności (30%), kaszel (29%), gorączka (29%), ból brzucha (22%), ból stawów (22%), zmniejszenie łaknienia (22%), zakażenie górnych dróg oddechowych (21%), wymioty (21%), ból głowy (19%), duszność (19%), niedoczynność tarczycy (18%), zaparcie (18%), obrzęk (w tym obrzęk obwodowy) (16%), zawroty głowy (14%), nadczynność tarczycy (12%), sucha skóry (11%), nadciśnienie (10%). Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopnia 1. lub 2.). Wśród pacjentów leczonych niwolumabem w dawce 3 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc., u 194/666 (29%) pierwsze działanie niepożądane w stopniu 3. lub 4. wystąpiło w czasie fazy leczenia skojarzonego. Wśród 474 pacjentów tej grupy, którzy kontynuowali leczenie w fazie jednolekowej, 168 (35%) pacjentów doświadczyło co najmniej jednego działania niepożądanego stopnia 3. lub 4. w czasie fazy leczenia jednolekowego. W badaniu CA209214 w RCC w minimalnym okresie obserwacji wynoszącym 60 miesięcy nie stwierdzono nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.

OSCC oraz MPM

Wyniki zebrane dla niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. w leczeniu różnych typów nowotworów (n = 622), z minimalnym okresem obserwacji w zakresie od 20 do 22,1 miesiąca, wskazują, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 10\%$) były: uczucie zmęczenia (32%), wysypka (31%), biegunka (27%), 26 nudności (23%), gorączka (21%), zmniejszenie łaknienia (20%), zaparcie (20%), bóle mięśniowo-szkieletowe (19%), świąd (19%), niedoczynność tarczycy (14%) i zapalenie płuc (11%). Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopnia 1. lub 2.). Częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3.-5. wynosiła 62% dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i 52% dla samej chemioterapii, z odsetkiem 1,0% działań niepożądanych zakończonych zgonem, przypisanych do niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem, w tym zapalenie płuc. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 3,79 miesiąca (95% CI: 3,52; 4,60) dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i 3,48 miesiąca (95% CI: 3,45; 3,48) dla chemioterapii.

Niwolumab w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi

Przed rozpoczęciem leczenia niwolumabem w skojarzeniu należy zapoznać się z ChPL produktów leczniczych będących składnikami leczenia skojarzonego.

Wyniki zebrane dla niwolumabu w dawce 240 mg co 2 tygodnie lub 360 mg co 3 tygodnie w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu różnych typów nowotworów (n = 1092), z minimalnym okresem obserwacji w zakresie od 12,1 miesiąca do 20 miesięcy, wskazują, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 10\%$) były: nudności (53%), neuropatia obwodowa (43%), uczucie zmęczenia (41%), biegunka (37%), zmniejszenie łaknienia (35%), zaparcie (30%), wymioty (29%), zapalenie jamy ustnej (25%), ból brzucha (23%), gorączka (19%), wysypka (17%), bóle mięśniowo-szkieletowe (17%), kaszel (14%), obrzęk (w tym obrzęk obwodowy) (14%), hipoalbuminemia (13%), ból głowy (10%). Częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3.- 5. wynosiła 76% dla niwolumabu

w skojarzeniu z chemioterapią i 62% dla samej chemioterapii, z odsetkiem 1,4% działań niepożądanych zakończonych zgonem, przypisanych do niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią, w tym zapalenie płuc, gorączka neutropeniczna, zakrzepica, zapalenie płuc, biegunka i niewydolność nerek. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 6,44 miesiąca (95% CI: 5,95; 6,80) dla niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią i 4,34 miesiąca (95% CI: 4,04; 4,70) dla chemioterapii.

Wyniki zebrane dla niwolumabu w dawce 360 mg co 3 tygodnie w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. co 6 tygodni i 2 cyklami chemioterapii w leczeniu NDRP (n = 358), z minimalnym okresem obserwacji 6,5 miesiąca, wskazują, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: uczucie zmęczenia (36%), nudności (26%), wysypka (25%), biegunka (20%), świąd (18%), zmniejszenie łaknienia (16%), niedoczynność tarczycy (15%) i wymioty (13%). Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopnia 1. lub 2.). Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 6,1 miesiąca (95% CI: 4,93; 7,06) dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią i 2,4 miesiąca (95% CI: 2,30; 2,83) dla chemioterapii.

Niwolumab w skojarzeniu z kabozantynibem

Przed rozpoczęciem leczenia niwolumabem w skojarzeniu z kabozantynibem należy zapoznać się z ChPL kabozantynibu. Aby uzyskać dodatkowe informacje o profilu bezpieczeństwa kabozantynibu stosowanego w monoterapii należy zapoznać się z ChPL kabozantynibu.

RCC

Wyniki zebrane dla niwolumabu podawanego w dawce 240 mg co dwa tygodnie w skojarzeniu z kabozantynibem w dawce 40 mg raz na dobę w leczeniu RCC (n = 320), z minimalnym okresem obserwacji 16,0 miesięcy, wskazują, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 10\%$) były: biegunka (64,7%), uczucie zmęczenia (51,3%), zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (40,0%), zapalenie jamy ustnej (38,8%), bóle mięśniowo-szkieletowe (37,5%), nadciśnienie (37,2%), wysypka (36,3%), niedoczynność tarczycy (35,6%), zmniejszenie łaknienia (30,3%), nudności (28,8%), ból brzucha (25,0%), zaburzenia smaku (23,8%), zakażenie górnych dróg oddechowych (20,6%), kaszel (20,6%), świąd (20,6%), ból stawów (19,4%), wymioty (18,4%), dysfonia (17,8%), ból głowy (16,3%), niestrawność (15,9%), zawroty głowy (14,1%), zaparcie (14,1%), gorączka (14,1%), obrzęk (13,4%), skurcz mięśni (12,2%), duszność (11,6%), białkomocz (10,9%) i nadczynność tarczycy (10,0%). Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopień 1. lub 2.).

4.3.4.7 Kompetencje personelu

Leczenie produktem Opdivo może być rozpoczynane wyłącznie przez lekarza z doświadczeniem w stosowaniu produktów leczniczych przeciwnowotworowych.

4.3.5 Ipilimumab

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące leku ipilimumab. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 31 Tab. 26 podsumowano charakterystykę leku ipilimumab, będącego jednym z komparatorów w przedmiotowej analizie [ChPL Yervoy®].

Tab. 31. Charakterystyka komparatorów - ipilimumab.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	YERVOY 5 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Kod ATC	ATC: L01FX04
Substancja czynna	Ipilimumab.
Wskazanie	Rak nerkowokomórkowy (ang. <i>renal cell carcinoma</i> , RCC) Pacjenci z jednoczesnymi przerzutami do mózgu w wywiadzie, czynną chorobą autoimmunologiczną lub chorobami wymagającymi immunosupresji układowej byli wykluczeni badań klinicznych ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem. Z powodu braku danych, ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem należy stosować u tej grupy pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta.
Dawkowanie	Dawkowanie zależy od tego czy lek ipilimumab jest stosowany w monoterapii czy w terapii skojarzonej oraz od wskazania.
Droga podania	Podawanie dożylnie.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Antygen-4 cytotoksycznych limfocytów T (CTLA-4) jest podstawowym regulatorem aktywności limfocytów T. Ipilimumab jest inhibitorem immunologicznego punktu kontrolnego CTLA-4, który blokuje hamujące sygnały dla limfocytów T, indukowane drogą CTLA-4, zwiększając liczbę aktywowanych limfocytów T efektorowych, które mobilizują limfocyty T do bezpośredniego ataku immunologicznego przeciwko komórkom nowotworowym. Blokada CTLA-4 może również zmniejszać czynność regulacyjną limfocytów T, która może brać udział w odpowiedzi immunologicznej przeciwko guzowi. Ipilimumab może selektywnie zmniejszać liczbę limfocytów T regulatorowych w guzie, prowadząc do zwiększenia proporcji limfocytów T efektorowych do limfocytów T regulatorowych wewnątrz guza, co powoduje śmierć komórek nowotworowych.

Źródło: ChPL Yervoy

4.3.5.1 Zarejestrowane wskazania

Czerniak

YERVOY w monoterapii jest wskazany w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej.

YERVOY w skojarzeniu z niwolumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych. W porównaniu do niwolumabu w monoterapii dłuższy czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) i przeżycia całkowitego (OS) dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem został stwierdzony tylko u pacjentów z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza.

Rak nerkowokomórkowy (RCC)

YERVOY w skojarzeniu z niwolumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem.

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)

YERVOY w skojarzeniu z niwolumabem i 2 cyklami chemioterapii opartej na pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u dorosłych, u których w tkance nowotworowej nie występują mutacje aktywujące w genie EGFR lub translokacje w genie ALK.

Złośliwy międzybłoniak opłucnej (ang. *malignant pleural mesothelioma*, MPM)

YERVOY w skojarzeniu z niwolumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii nieoperacyjnego złośliwego międzybłoniaka opłucnej, u dorosłych pacjentów.

Rak jelita grubego w tym odbytnicy (ang. *colorectal cancer*, CRC) z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (ang. *mismatch repair deficient*, dMMR) lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (ang. *microsatellite instability high*, MSI-H)

YERVOY w skojarzeniu z niwolumabem jest wskazany w leczeniu raka jelita grubego w tym odbytnicy u dorosłych pacjentów z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną, po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie.

Płaskonabłonkowy rak przełyku (ang. *oesophageal squamous cell carcinoma*, OSCC)

YERVOY w skojarzeniu z niwolumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku, u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$.

4.3.5.2 Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie YERVOY w monoterapii

Czerniak

Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i powyżej

Zalecany schemat indukcji produktem YERVOY to dawka 3 mg/kg mc. podawana dożylnie w ciągu 30 minut co 3 tygodnie, ogółem podaje się 4 dawki. Pacjentom należy podać cały kurs indukcji (4 dawki), jeśli tolerują leczenie, niezależnie od pojawiania się nowych zmian lub powiększenia zmian już istniejących. Ocenę odpowiedzi ze strony guza należy przeprowadzić dopiero po zakończeniu terapii indukcyjnej.

YERVOY w skojarzeniu z niwolumabem

Czerniak

Zalecana dawka wynosi 3 mg/kg mc. ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem w dawce 1 mg/kg mc. podawanymi dożylnie co 3 tygodnie w przypadku pierwszych 4 dawek. Następnie, w drugiej fazie leczenia, stosuje się monoterapię niwolumabem podawanym dożylnie w dawce 240 mg co 2 tygodnie albo w dawce 480 mg co 4 tygodnie. W fazie monoterapii, pierwszą dawkę niwolumabu należy podać:

- 3 tygodnie po ostatniej dawce niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem, jeśli podaje się dawkę 240 mg co 2 tygodnie; lub
- 6 tygodni po ostatniej dawce niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem, jeśli podaje się dawkę 480 mg co 4 tygodnie.

Rak nerkowokomórkowy oraz rak jelita grubego w tym odbytnicy z dMMR lub z MSI-H

Zalecana dawka wynosi 1 mg/kg mc. ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem w dawce 3 mg/kg mc. podawanymi dożylnie co 3 tygodnie w przypadku pierwszych 4 dawek. Następnie, w drugiej fazie leczenia, stosuje się monoterapię niwolumabem podawanym dożylnie albo w dawce 240 mg co 2 tygodnie albo w dawce 480 mg co 4 tygodnie (tylko RCC). W fazie monoterapii, pierwszą dawkę niwolumabu należy podać:

- 3 tygodnie po ostatniej dawce ipilimumabu stosowanego w skojarzeniu z niwolumabem, jeśli podaje się dawkę 240 mg co 2 tygodnie; lub
- 6 tygodni po ostatniej dawce ipilimumabu stosowanego w skojarzeniu z niwolumabem, jeśli podaje się dawkę 480 mg co 4 tygodnie (tylko RCC).

Złośliwy międzybłoniak opłucnej

Zalecana dawka wynosi 1 mg/kg mc. ipilimumabu podawanego dożylnie w ciągu 30 minut co 6 tygodni w skojarzeniu z 360 mg niwolumabu podawanego dożylnie w ciągu 30 minut co 3 tygodnie. Leczenie należy kontynuować do 24 miesięcy u pacjentów, u których nie stwierdzono progresji choroby.

Płaskonabłonkowy rak przetyku

Zalecana dawka wynosi 1 mg/kg mc. ipilimumabu podawanego dożylnie w ciągu 30 minut co 6 tygodni w skojarzeniu z 3 mg/kg mc. niwolumabu co 2 tygodnie lub 360 mg niwolumabu co 3 tygodnie podawanego dożylnie w ciągu 30 minut. Leczenie należy kontynuować do momentu stwierdzenia progresji choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub do 24 miesięcy u pacjentów, u których nie stwierdzono progresji choroby.

YERVOY w skojarzeniu z niwolumabem i chemioterapią

Niedrobnokomórkowy rak płuca

Zalecana dawka wynosi 1 mg/kg mc. ipilimumabu podawanego dożylnie w ciągu 30 minut co 6 tygodni w skojarzeniu z 360 mg niwolumabu podawanego dożylnie w ciągu 30 minut co 3 tygodnie oraz chemioterapią opartą na pochodnych platyny podawaną co 3 tygodnie. Po zakończeniu 2 cykli chemioterapii leczenie należy kontynuować, podając 1 mg/kg mc. ipilimumabu co 6 tygodni w skojarzeniu z 360 mg niwolumabu podawanego dożylnie co 3 tygodnie. Leczenie należy kontynuować do momentu stwierdzenia progresji choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub do 24 miesięcy u pacjentów, u których nie stwierdzono progresji choroby.

4.3.5.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty leków z przeciwciałami, inne przeciwciała monoklonalne i koniugaty leków z przeciwciałami, kod ATC: L01FX04.

Mechanizm działania

Antygen-4 cytotoksycznych limfocytów T (CTLA-4) jest podstawowym regulatorem aktywności limfocytów T. Ipilimumab jest inhibitorem immunologicznego punktu kontrolnego CTLA-4, który blokuje hamujące sygnały dla limfocytów T, indukowane drogą CTLA-4, zwiększając liczbę aktywowanych limfocytów T efektorowych, które mobilizują limfocyty T do bezpośredniego ataku immunologicznego przeciwko komórkom nowotworowym. Blokada CTLA-4 może również zmniejszać czynność regulacyjną limfocytów T, która może brać udział w odpowiedzi immunologicznej przeciwko guzowi. Ipilimumab może selektywnie zmniejszać liczbę limfocytów T regulatorowych w guzie, prowadząc do zwiększenia proporcji limfocytów T efektorowych do limfocytów T regulatorowych wewnątrz guza, co powoduje śmierć komórek nowotworowych.

4.3.5.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.3.5.5 Przedawkowanie

Nie określono maksymalnej tolerowanej dawki ipilimumabu. W badaniach klinicznych pacjenci otrzymywali do 20 mg/kg mc. bez wyraźnych efektów toksycznych.

W przypadku przedawkowania pacjentów należy starannie monitorować w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów działań niepożądanych i wdrożyć odpowiednie leczenie objawowe.

4.3.5.6 Działania niepożądane

Ipilimumab w monoterapii

Ipilimumab podawano u około 10 000 pacjentów w badaniach klinicznych, oceniających stosowanie różnych dawek w różnych typach nowotworów. O ile nie podano inaczej, przedstawione poniżej dane 24 dotyczą ekspozycji na ipilimumab w dawce 3 mg/kg mc. W badaniach klinicznych czerniaka. W badaniu 3. fazy MDX010-20, pacjenci otrzymali średnio 4 dawki produktu (zakres 1-4). Ipilimumab najczęściej powoduje działania niepożądane wynikające ze zwiększenia lub nadmiernej aktywności układu immunologicznego. Większość z nich, w tym ciężkie działania, ustępują po włączeniu odpowiedniego leczenia lub zaprzestaniu podawania ipilimumabu. U pacjentów, którzy w badaniu MDX010-20 otrzymywali ipilimumab w dawce 3 mg/kg mc. w monoterapii, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi ($\geq 10\%$ pacjentów) była biegunka, wysypka, świąd, zmęczenie, nudności, wymioty, zmniejszenie łaknienia i ból brzucha. Większość miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopnia 1. lub 2.). Leczenie ipilimumabem przerwano z powodu działań niepożądanych u 10% pacjentów.

Ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem

Przed rozpoczęciem leczenia ipilimumabem w skojarzeniu z niwolumabem należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego niwolumabu. Aby uzyskać dodatkowe informacje dotyczące specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności związanych z leczeniem niwolumabem należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego niwolumabu.

Czerniak

Wyniki zebrane dla ipilimumabu w dawce 3 mg/kg mc. w skojarzeniu z niwolumabem w dawce 1 mg/kg mc. w leczeniu czerniaka (n = 448), z minimalnym okresem obserwacji od 6 do 28 miesięcy, wskazują, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 10\%$) były: wysypka (52%), uczucie zmęczenia (46%), biegunka (43%), świąd (36%), nudności (26%), gorączka (19%), zmniejszenie łaknienia (16%), niedoczynność tarczycy (16%), zapalenie jelita grubego (15%), wymioty (14%), bóle stawów (13%), ból brzucha (13%), bóle głowy (11%) i duszność (10%). Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopnia 1. lub 2.).

Wśród pacjentów leczonych ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. w skojarzeniu z niwolumabem w dawce 1 mg/kg mc. w badaniu CA209067, u 154/313 (49%) pierwsze działanie niepożądane w stopniu 3. lub 4. wystąpiło w czasie fazy leczenia skojarzonego. Wśród 147 pacjentów tej grupy, którzy kontynuowali leczenie w fazie jednolekowej, 47 (32%) pacjentów doświadczyło co najmniej jednego działania niepożądanego stopnia 3. lub 4. W czasie fazy leczenia jednolekowego. W badaniu CA209067 nie stwierdzono nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa w minimalnym okresie obserwacji wynoszącym 60 miesięcy.

RCC oraz CRC z dMMR lub z MSI-H

Wyniki zebrane dla ipilimumabu w dawce 1 mg/kg mc. w skojarzeniu z niwolumabem w dawce 3 mg/kg mc. w leczeniu różnych rodzajów nowotworów (n = 666), z minimalnym okresem obserwacji w zakresie od 17,5 do 27,6 miesiąca, wskazują, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 10\%$) były: uczucie zmęczenia (58%), biegunka (41%), bóle mięśniowo szkieletowe (39%), wysypka (38%), świąd (35%), nudności (30%), kaszel (29%), gorączka (29%), ból brzucha (22%), bóle stawów (22%), zmniejszenie łaknienia (22%), zakażenie górnych dróg oddechowych (21%), wymioty (21%), ból głowy (19%), duszność (19%), niedoczynność tarczycy (18%), zaparcie (18%), obrzęk (w tym obrzęk obwodowy) (16%), zawroty głowy (14%), nadczynność tarczycy (12%), sucha skóra (11%), nadciśnienie (10%). Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopnia 1. lub 2.).

Wśród pacjentów leczonych ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. w skojarzeniu z niwolumabem w dawce 3 mg/kg mc., u 194/666 (29%) pierwsze działanie niepożądane w stopniu 3. lub 4. wystąpiło w czasie fazy leczenia skojarzonego. Wśród 474 pacjentów tej grupy, którzy kontynuowali leczenie niwolumabem w fazie jednolekowej, 168 (35%) pacjentów doświadczyło co najmniej jednego działania niepożądanego stopnia 3. lub 4. W czasie fazy leczenia jednolekowego. W badaniu CA209214 w RCC w minimalnym okresie obserwacji wynoszącym 60 miesięcy nie stwierdzono nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.

OSCC oraz MPM

Wyniki zebrane dla ipilimumabu w dawce 1 mg/kg mc. w skojarzeniu z niwolumabem w dawce 3 mg/kg mc. w leczeniu różnych typów nowotworów (n = 622), z minimalnym okresem obserwacji w zakresie od 20 do 22,1 miesiąca, wskazują, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 10\%$) były: uczucie zmęczenia (32%), wysypka (31%), biegunka (27%), nudności (23%), gorączka (21%), zmniejszenie łaknienia (20%), zaparcie (20%), bóle mięśniowo-szkieletowe (19%), świąd (19%), niedoczynność tarczycy (14%) i zapalenie płuc (11%). Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopnia 1. lub 2.). Częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3.-5. wynosiła 62% dla ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem i 52% dla samej chemioterapii, z odsetkiem 1,0% działań niepożądanych zakończonych zgonem, przypisanych

do ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem, w tym zapalenie płuc. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 3,79 miesiąca (95% CI: 3,52; 4,60) dla ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem i 3,48 miesiąca (95% CI: 3,45; 3,48) dla chemioterapii.

Ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem i chemioterapią

Przed rozpoczęciem leczenia ipilimumabem w skojarzeniu należy zapoznać się z Charakterystykami Produktów Leczniczych będących składnikami leczenia skojarzonego.

Wyniki zebrane dla ipilimumabu w dawce 1 mg/kg mc. co 6 tygodni w skojarzeniu z niwolumabem w dawce 360 mg co 3 tygodnie i 2 cyklami chemioterapii w leczeniu NDRP (n = 358), z minimalnym okresem obserwacji 6,5 miesiąca, wskazują, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: uczucie zmęczenia (36%), nudności (26%), wysypka (25%), biegunka (20%), świąd (18%), zmniejszenie łaknienia (16%), niedoczynność tarczycy (15%) i wymioty (13%). Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopnia 1. lub 2.). Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 6,1 miesiąca (95% CI: 4,93; 7,06) dla ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem i chemioterapią i 2,4 miesiąca (95% CI: 2,30; 2,83) dla chemioterapii.

4.3.5.7 Kompetencje personelu

Leczenie produktem Yervoy może być rozpoczynane wyłącznie przez lekarza z doświadczeniem w stosowaniu produktów leczniczych przeciwnowotworowych.

5 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [AOTMiT 2016], zgodnie z którymi, ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Zgodnie z wytycznymi EMA [EMA 2023] dotyczącymi oceny przeciwnowotworowych produktów leczniczych, do akceptowalnych pierwszorzędowych punktów końcowych zaliczane są: odsetek wyleczeń, przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS), przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS)/przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS).

W wyjątkowych przypadkach pierwszorzędowymi punktami końcowymi mogą być: czas do progresji choroby (ang. *time to progression*, TTP) lub czas do niepowodzenia leczenia (ang. *time to treatment failure*, TTF), kontrola objawów, czas do progresji objawowej (ang. *time to symptomatic tumour progression*, TTSP). Niezależnie od wyboru pierwszorzędowego punktu końcowego (OS lub PFS), powinny być raportowane: odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. *objective response rate*, ORR; tj. odsetek chorych, u których obserwowano całkowitą lub częściową odpowiedź) i odsetek stabilizacji nowotworu (np. w 3 i 6 m-cu). Jako dodatkowy punkt końcowy w przypadku paliatywnego leczenia, przydatna jest ocena jakości życia zależnej od zdrowia lub samooceny wyników leczenia przez pacjenta.

Zgodnie z załącznikiem do wspomnianych wytycznych EMA, dotyczących konkretnych nowotworów, w badaniach wstępnych obiektywna odpowiedź na leczenie może być akceptowalnym punktem końcowym we wczesnej ocenie leku, pomimo że mała częstość odpowiedzi na leczenie może powodować niedoszacowanie rzeczywistych korzyści klinicznych wynikających ze stosowania danego leku. W związku z tym, inne punkty końcowe pokazujące korzyści kliniczne oraz kontrolę paliatywną (kontrola bólu, utrata masy ciała, stan sprawności) powinny zostać uwzględnione w badaniu. Progностyczne i predykcyjne

markery molekularne i mechanizmy oporności powinny być aktywnie badane. W przypadku badań podtrzymujących w porównaniu do placebo/BSC, rekomendowanym punktem końcowym jest OS.

Zgodnie z wytycznymi FDA z 2018 r., dotyczącymi wyników końcowych w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w nowotworach i terapiach biologicznych, do ważnych punktów końcowych należą [FDA 2018]:

- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS; konieczna randomizacja, niekonieczne zaślepienie badania);
- wyniki końcowe dotyczące objawów (samoocena wyników leczenia przez pacjenta, ang. *patient-reported outcomes*, PROs; badania randomizowane zaślepienie),
- przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS; surogat, konieczna randomizacja, preferowane zaślepienie);
- odsetek odpowiedzi obiektywnych (surogat, badania z jednym analizowanym ramieniem lub randomizowane badania, preferowane zaślepienie w badaniach porównujących różne terapie);
- odpowiedź całkowita (surogat, badania z jednym analizowanym ramieniem lub randomizowane badania, preferowane zaślepienie w badaniach porównujących różne terapie);
- przeżycie wolne od progresji choroby (w tym od zgonu, ang. *progression-free survival*, PFS) lub czas do progresji (ang. *time to progression*, TTP; surogat, konieczna randomizacja, preferowane zaślepienie);*
- czas do niepowodzenia leczenia (ang. *time to treatment failure*, TTF).

Mając na uwadze powyższe wytyczne oraz dostępność danych klinicznych ocenę skuteczności przeprowadzono w oparciu o następujące punkty końcowe:

- przeżycie całkowite,
- przeżycie wolne od progresji,
- odpowiedź na leczenie.

W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono:

- zdarzenia niepożądane.

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu

* Preferowane PFS; TTP akceptowane w przypadku, gdy większość zgonów jest niezwiązana z rakiem.

zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

6 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączono randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, badania dotyczące efektywności praktycznej, a także opracowania wtórne obejmujące przeglądy systematyczne i metaanalizy.

7 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania leku kabozantynib (Cabometyx®) stosowanego w skojarzeniu z lekiem niwolumab w leczeniu wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z rokowaniem pośrednim i niekorzystnym, a także ocena aspektów ekonomicznych dokonana poprzez analizę użyteczności kosztowej oraz wpływu na budżet związanych z potencjalną pozytywną decyzją refundacyjną.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w Tab. 32.

Tab. 32. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Wcześniej nieleczeni dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym o rokowaniu pośrednim i niekorzystnym.
Interwencja (I)	Kabozantynib (Cabometyx®) stosowany w skojarzeniu z lekiem niwolumab.
Komparator (C)	Sunitynib – w przypadku pacjentów pośredniego ryzyka. Pazopanib – w przypadku pacjentów pośredniego ryzyka. Niwolumab + ipilimumab – w przypadku pacjentów pośredniego i niekorzystnego ryzyka. Kabozantynib – w przypadku pacjentów pośredniego i niekorzystnego ryzyka. Temsyrolimus – w przypadku pacjentów niekorzystnego ryzyka.
Efekty zdrowotne (O)	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS, ang. <i>overall survival</i>), • przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. <i>progression free survival</i>), • odpowiedź na leczenie. Jakość życia. Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane.
Typ badań (S)	Opracowania pierwotne: <ul style="list-style-type: none"> • randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, lub w przypadku ich braku - badania obserwacyjne. Opracowania wtórne: <ul style="list-style-type: none"> • przeglądy systematyczne lub metaanalizy spełniające kryteria przeglądu systematycznego. Badania efektywności praktycznej:

Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none"><li data-bbox="555 239 1273 293">• jakiegokolwiek opracowania oceniające efektywność leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Aneks 1. Program lekowy

LECZENIE RAKA NERKI KABOZANTYNIBEM W SKOJARZENIU Z NIWOLUMABEM (ICD-10 C 64) - I linia leczenia

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
I LINIA LECZENIA RAKA NERKI		
1.1. Kryteria kwalifikacji <ol style="list-style-type: none"> 1) Histologicznie potwierdzone rozpoznanie raka nerkowokomórkowego z komponentą jasnokomórkową lub sarkomatyczną 2) Nowotwór w stadium zaawansowanym; 3) Brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego zaawansowanego raka nerki; 4) Uprzednie usunięcie guza pierwotnego lub odstępianie od takiej procedury zależnie od decyzji konsylium multidyscyplinarnego; 5) Zmiany możliwe do obiektywnej oceny (wg aktualnej wersji RECIST) w badaniach obrazowych metodą komputerowej tomografii (KT) lub magnetycznego rezonansu (MR) z zastrzeżeniem konieczności potwierdzenia zmian w układzie kostnym przy użyciu konwencjonalnej rentgenografii (RTG) lub MR; 	Dawkowanie i modyfikacja dawkowania zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu Leczniczego (ChPL) poszczególnych leków.	1. Badania przy kwalifikacji <ol style="list-style-type: none"> 1) Badanie histopatologiczne potwierdzające rozpoznanie raka nerkowokomórkowego; 2) Morfologia krwi z rozmazem; 3) Oznaczenia stężenia kreatyniny; 4) Oznaczenie stężenia bilirubiny; 5) Oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 6) Oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 7) Oznaczenie aktywności hormonu tyreotropowego (TSH) 8) Oznaczenie skorygowanego stężenia wapnia w surowicy; 9) Oznaczenie białka w moczu 10) Oznaczenie aktywności fosfatazy alkalicznej 11) Oznaczenie antygenu HBs (HbsAg)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>6) Stan sprawności 70-100 wg skali Karnofsky'ego;</p> <p>7) Wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;</p> <p>8) Pośrednie lub niekorzystne rokowanie wg skali IMDC;</p> <p>9) Nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem zespołu Sjögrena, bielactwa oraz cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy, nadnerczy lub przysadki adekwatnie leczonych substytucją hormonalną;</p> <p>10) Adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi zgodnie z ChPL;</p> <p>11) Nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne wcześniejsze wycięcie przerzutów i /lub radioterapia, o ile po leczeniu utrzymuje się stan bezobjawowy);</p> <p>12) Negatywny wywiad w kierunku HIV, AIDS;</p> <p>13) Nieobecność innych aktywnych schorzeń, które w opinii lekarza mogłyby uniemożliwić leczenie lub maskować działania niepożądane oraz czynnych infekcji wymagających leczenia systemowego;</p> <p>14) Niestosowanie systemowe leków steroidowych (w dawce przekraczającej 10 mg <i>prednizonu</i> na dobę lub równoważnej dawki innego leku steroidowego) lub leków immunosupresyjnych w ciągu ostatnich 14 dni przed rozpoczęciem leczenia (sterydy wziewne są dozwolone);</p>		<p>12) Oznaczenie przeciwciał anty HCV ;</p> <p>13) Inne badania laboratoryjne w razie wskazań klinicznych;</p> <p>14) Test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym;</p> <p>15) Badanie TK klatki piersiowej i jamy brzusznej;</p> <p>16) Badanie RTG klatki piersiowej - wyłącznie w przypadkach możliwości przeprowadzenia pomiaru zmian chorobowych oraz oceny odpowiedzi na leczenie;</p> <p>17) Badanie TK lub MR mózgu - w przypadku osób z podejrzeniem przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (tj. w przypadku objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego oraz u osób po wcześniejszej resekcji przerzutów);</p> <p>18) Elektrokardiogram (EKG);</p> <p>19) Pomiar ciśnienia tętniczego;</p> <p>20) Inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych.</p> <p>Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kryteriów RECIST.</p> <p>2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia</p> <p>1) Morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>2) Oznaczenie stężenia hemoglobiny;</p> <p>3) Oznaczenia stężenia kreatyniny;</p> <p>4) Oznaczenie stężenia bilirubiny;</p>

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>15) nieobecność innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych prowadzonym leczeniem</p> <p>16) Bez przeciwwskazań do stosowania każdego z leków określonych w aktualnych ChPL.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>1.2. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni kabozantynibem w skojarzeniu z niwolumabem w ramach innego sposobu finansowania terapii (poza badaniami klinicznymi) pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p>3. Kryteria wyłączenia z programu</p> <p>1) Udokumentowana progresja w trakcie leczenia według aktualnych kryteriów RECIST z możliwością potwierdzenia progresji w kolejnym badaniu po upływie przynajmniej 4 tygodni;</p> <p>2) W przypadku oligoprogresji (oligoprogresja definiowana jako sytuacja kliniczna, w której</p>		<p>5) Oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</p> <p>6) Oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</p> <p>7) Oznaczenie białka w moczu</p> <p>8) Elektrokardiogram (EKG)</p> <p>Badania wykonuje się co 4 tygodnie</p> <p>3. Monitorowanie skuteczności leczenia</p> <p>1) Badanie KT lub MR odpowiedniego obszaru;</p> <p>2) Badanie RTG klatki piersiowej - jeżeli nie jest wykonywane badanie KT;</p> <p>3) Inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych.</p> <p>Badania wykonuje się:</p> <p>1) Nie rzadziej niż co 12 tygodni; w przypadku prowadzenia leczenia dłużej niż przez 3 lata badania obrazowe mogą być wykonywane co 6 miesięcy lub w przypadku wystąpienia objawów klinicznych;</p> <p>Wykonane badania obrazowe muszą umożliwić obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzana zgodnie z kryteriami RECIST</p>

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>nastąpiła progresja ograniczonej liczby zmian nowotworowych (≤ 5, włączając w to progresje w OUN - do oceny przez lekarza prowadzącego) leczenie miejscowe umożliwia kontynuację terapii o ile pacjent odnosi korzyści kliniczne;</p> <p>3) Wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;</p> <p>4) Cięża lub karmienie piersią;</p> <p>5) Wystąpienie zagrażającej życiu toksyczności lub toksyczności niższego stopnia, która nawraca pomimo zastosowania adekwatnego postępowania, zgodnie z zasadami zawartymi w aktualnej ChPL lub w aktualnych zaleceniach Towarzystw Onkologicznych;</p> <p>6) Utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności uniemożliwiające kontynuację leczenia</p> <p>7) Wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają prowadzenie leczenia;</p> <p>8) Klinicznie istotne pogorszenie jakości życia w trakcie stosowania leku.</p>		<p>Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia pacjentów, o których mowa w sekcji Świadczeniobiorcy ust. 7 powinno być prowadzone jednakowo jak w przypadku pozostałych pacjentów.</p> <p>4. Monitorowanie programu</p> <p>1) Przekazywanie do NFZ zakresu informacji sprawozdawczo - rozliczeniowych w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia;</p> <p>2) Uzupełnianie danych zawartych w rejestrze SMPT, dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3) Dane dotyczące monitorowania leczenia należy gromadzić w dokumentacji pacjenta i każdorazowo przedstawiać na żądanie kontrolerom NFZ.</p> <p>W przypadku pacjentów, o których mowa w sekcji Świadczeniobiorcy ust. 9 pkt 1, nie jest wymagane uzupełnianie danych i informacji w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych.</p>

Spis rysunków

Rys. 1. Liczba zachorowań na raka nerki wg danych KRN w latach 2001-2021.	20
Rys. 2. Liczba dni absencji związanych z rakiem nerki.	26
Rys. 3. Liczba zaświadczeń związanych z rakiem nerki.	26
Rys. 4. Średnia długość absencji z powodu raka nerki.	27
Rys. 5. Schemat leczenia zaawansowanego jasnokomórkowego raka nerki [PTOK 2022]. ..	33
Rys. 6. Schemat terapii raka nerkowokomórkowego refundowanych obecnie oraz potencjalnie mogących zostać objętymi refundacją w zależności od linii leczenia oraz kategorii rokowniczej.	59

Spis tabel

Tab. 1. Charakterystyka typów histologicznych raka nerkowokomórkowego.....	11
Tab. 2. Skala Fuhrmana.	14
Tab. 3. Klasyfikacja TNM w raku nerki.....	15
Tab. 4. Stopnie zaawansowania klinicznego TNM w raku nerki.	16
Tab. 5. Objawy raka nerki.	17
Tab. 6. Kategorie rokownicze w RCC.....	18
Tab. 7. Zapadalność na nowotwory złośliwe nerki w Polsce.....	21
Tab. 8. Chorobowość nowotworów złośliwych nerki w Polsce.....	21
Tab. 9. Epidemiologia nowotworu nerki - dane z Map Potrzeb Zdrowotnych 2020 Ministerstwa Zdrowia za 2019 rok.....	21
Tab. 10. Obciążenie chorobą w przypadku nowotworu nerki - dane z Map Potrzeb Zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia za 2019 rok.	22
Tab. 11. Sprawozdanie z realizacji programu lekowego B.10 za IV kwartał 2023 roku.	23
Tab. 12. Przeżycie pacjentów z przerzutowym rakiem nerki.	28
Tab. 13. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.	34
Tab. 14. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.....	40
Tab. 15. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	41
Tab. 16. Zalecane modyfikacje dawki produktu Cabometyx® w razie wystąpienia działań niepożądanych.....	43
Tab. 17. Działania niepożądane kabozantynibu w skojarzeniu z niwolumabem.	46
Tab. 18. Działania niepożądane leku zgłaszane w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu leku do obrotu u pacjentów otrzymujących kabozantynib w monoterapii.	49
Tab. 19. Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania.	52
Tab. 20. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii raka nerki w 1. linii leczenia przy zastosowaniu leku kabozantynib.	54
Tab. 21. Pozostałe uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dla kabozantynibu, niezależnie od wskazania.....	54
Tab. 22. Status refundacyjny i zalecenia dla poszczególnych terapii 1. linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego.	57
Tab. 23. Rekomendacje refundacyjne dla leku kabozantynib w skojarzeniu z lekiem niwolumab.	60

Tab. 24. Zestawienie wybranych komparatorów.	63
Tab. 25. Sposób i poziom finansowania technologii opcjonalnych ze środków publicznych (NFZ).	68
Tab. 26. Charakterystyka komparatorów – sunitynib.	76
Tab. 27. Działania niepożądane zgłaszane w związku z sunitynibem.	79
Tab. 28. Charakterystyka komparatorów – pazopanib.	83
Tab. 29. Charakterystyka komparatorów – temsyrolimus.	86
Tab. 30. Charakterystyka komparatorów - niwolumab.	90
Tab. 31. Charakterystyka komparatorów - ipilimumab.	98
Tab. 32. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	109

Bibliografia

- AHS 2023** Alberta Health Services. Cancer Control Alberta. Renal Cell Carcinoma. Effective Date: April, 2023. Clinical Practice Guideline GU-003 - Version 11.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3, 2016.
- AWA aksytynib** Agencja Oceny Technologii Medycznych - Analiza Weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Intyla (aksytynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka nerki aksytynibem (ICD-10 C64)”. 29.05.2013. Dostęp online: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/041/AWA/041_AWA_OT_4351_2_Inlyta_\[aksytynib\]_RCC_2013.05.29.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/041/AWA/041_AWA_OT_4351_2_Inlyta_[aksytynib]_RCC_2013.05.29.pdf) [dostęp: 2023.10.25].
- AWA tiwozanib** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Fotivda (tiwozanib) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka nerki (ICD-10: C.64)” Analiza weryfikacyjna. 13.03.2020. Dostęp online: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/006/AWA/006_AWA_OT.4331.1.2020_Fotivda_RCC_BIP.pdf [dostęp: 2023.10.25].
- AWMSG 2021** Dostęp online: <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/cabozantinib-cabometyx3/> [dostęp: 2023.10.24].
- Banumathy 2010** Banumathy G, Cairns P. Signaling pathways in renal cell carcinoma. *Cancer Biol Ther.* 2010 Oct 1;10(7):658-64.
- Bedke 2022** Bedke J, Rini BI, Plimack ER, et al. Health-related Quality of Life Analysis from KEYNOTE-426: Pembrolizumab plus Axitinib Versus Sunitinib for Advanced Renal Cell Carcinoma. *European urology.* Oct 2022;82(4):427-439.
- Bianchi 2012** Bianchi M, Sun M, Jeldres C, et al. Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology.* Apr 2012;23(4):973-80.
- CADTH 2023** <https://www.cadth.ca/cabozantinib-0> [dostęp 2024.04.11].
- Cella 2019** Cella D, Escudier B, Ivanescu C, Mauer M, Lord-Bessen J, Gooden K. Quality of life in previously untreated patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC) in CheckMate 214: Updated results. *Annals of Oncology.* 2019;30:v383-v384.
- Cella 2019a** Cella D, Grünwald V, Escudier B, et al. Patient-reported outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib (CheckMate 214): a randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* Feb 2019;20(2):297-310.
- Cella 2022** Cella D, Motzer, R.J., Blum, S., et al., . Health-related quality of life in previously untreated patients with advanced renal cell carcinoma: CheckMate 9ER updated results. presented at: ASCO Genitourinary Cancers Symposium; February 17-19, 2022; San Francisco, CA; 2022.
- Chen 2020** Chen RC, Choueiri TK, Feuille M, et al. Quality-adjusted survival with first-line cabozantinib or sunitinib for advanced renal cell carcinoma in the CABOSUN randomized clinical trial (Alliance). *Cancer* 2020 Dec 15;126(24):5311-5318.
- Choueiri 2018** Choueiri TK, Hessel C, Halabi S, Sanford B, Michaelson MD, Hahn O, Walsh M, Olencki T, Picus J, Small EJ, Dakhil S, Feldman DR, Mangeshkar M, Scheffold C, George D, Morris MJ. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial):

- Progression-free survival by independent review and overall survival update. *Eur J Cancer*. 2018 May;94:115-125. doi: 10.1016/j.ejca.2018.02.012. Epub 2018 Mar 20. Erratum in: *Eur J Cancer*. 2018 Nov;103:287.
- Choueiri 2020** Choueiri TK, Motzer RJ, Rini BI, et al. Updated efficacy results from the JAVELIN Renal 101 trial: first-line avelumab plus axitinib versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. Aug 2020;31(8):1030-1039.
- Choueiri 2021** Choueiri TK, Powles T, Burotto M, Escudier B, Boursin MT, Zurawski B, Oyervides Juárez VM, Hsieh JJ, Basso U, Shah AY, Suárez C, Hamzaj A, Goh JC, Barrios C, Richardet M, Porta C, Kowalyszyn R, Feregrino JP, Żołnierek J, Pook D, Kessler ER, Tomita Y, Mizuno R, Bedke J, Zhang J, Maurer MA, Simsek B, Ejzykovicz F, Schwab GM, Apolo AB, Motzer RJ; CheckMate 9ER Investigators. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021 Mar 4;384(9):829-841. doi: 10.1056/NEJMoa2026982. PMID: 33657295.
- ChPL Cabometyx®** <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cabometyx> [dostęp: 2023.10.24]. [dostęp: 2023.10.24].
- ChPL Opdivo®** <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdivo> [dostęp: 2023.10.24].
- ChPL Sutent®** <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/sutent> [dostęp: 2023.10.24].
- ChPL Torisel®** <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/torisel> [dostęp: 2023.10.24].
- ChPL Votrient®** <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/votrient> [dostęp: 2023.10.24].
- ChPL Yervoy®** <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yervoy> [dostęp: 2023.10.24].
- Ciamporcero 2015** Ciamporcero E, Miles KM, Adelaiye R, Ramakrishnan S, Shen L, Ku S, Pizzimenti S, Sennino B, Barrera G, Pili R. Combination strategy targeting VEGF and HGF/c-met in human renal cell carcinoma models. *Mol Cancer Ther*. 2015 Jan;14(1):101-10.
- Clague 2009** Clague J, Lin J, Cassidy A, Matin S, Tannir NM, Tamboli P, Wood CG, Wu X. Family history and risk of renal cell carcinoma: results from a case-control study and systematic meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009 Mar;18(3):801-7.
- Cohen 2005** Cohen HT, McGovern FJ. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 12/8/2005 2005;353(23):2477-2490.
- de Groot 2018** de Groot S, Redekop WK, Versteegh MM, et al. Health-related quality of life and its determinants in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Quality of Life Research*. 2018;27(1):115-124.
- Delacroix 2012** Delacroix SE. Renal neoplasia. In: Taal MW, et al, eds *Brenner & Rector's The Kidney* 9th ed Philadelphia, PA: Elsevier, Saunders; 2012:1508-35: Ch 40. 2012.
- DiBiase 1997** DiBiase SJ, Valicenti RK, Schultz D, et al. Palliative irradiation for focally symptomatic metastatic renal cell carcinoma: support for dose escalation based on a biological model. *J Urol* 1997; 158 (3Pt 1): 746-9.
- EAU 2024** Ljungberg B, Albiges L, Bedke J, et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2024 Update.

- Eggers 2017** Eggers H, Ivanyi P, Hornig M, Grünwald V. Predictive Factors for Second-Line Therapy in Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Retrospective Analysis. *Journal of kidney cancer and VHL*. 2017;4(1):8-15.
- EMA 2023** European Medicines Agency. Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products. 18 November 2023.
- EMA Opdivo** European Medicines Agency. Product information. Opdivo (nivolumab). July 2020. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdivo>, dostęp online: 2024.04.10.
- ESMO 2021** Powles T, Albiges L, Bex A, Grünwald V, Porta C, Procopio G, Schmidinger M, Suárez C, de Velasco G, on behalf of the ESMO Guidelines Committee, ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of immunotherapy in early stage and advanced renal cell carcinoma, *Annals of Oncology* (2021).
- FDA 2018** Food and Drug Administration. Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. December 2018. Online: <https://www.fda.gov/media/71195/download> [dostęp 2023.10.25]
- G-BA 2021** <https://www.g-ba.de/beschluesse/5069/> [dostęp: 2024.10.25].
- GBD 2017** Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2017. Dostęp online: http://www.healthdata.org/sites/default/files/files/country_profiles/GBD/ihme_gbd_country_report_poland.pdf [dostęp: 2023.06.29].
- Geynisman 2022** Geynisman DM. 1465P - Real-world outcomes in metastatic renal cell carcinoma patients treated with first-line nivolumab plus ipilimumab in the United States. Poster presented at ESMO 2022. *Annals of Oncology* 2022;33(suppl_7):S660-S680.
- Globocan 2022** Dostęp online: <https://gco.iarc.fr/today/home> [dostęp: 2024.04.10].
- Goebell 2018** Goebell PJ, Staehler M, Müller L, et al. Changes in Treatment Reality and Survival of Patients With Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma - Analyses From the German Clinical RCC-Registry. *Clinical genitourinary cancer*. 2018/12/01/ 2018;16(6):e1101-e1115.
- Gupta 2008** Gupta K, Miller JD, Li JZ, Russell MW, Charbonneau C. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a literature review. *Cancer Treat Rev*. 5/2008 2008;34(3):193-205.
- HAS 2021** Dostęp online: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3294121/fr/cabometyx-20-40-mg-cabozantinib-carcinome-a-cellules-renales-avance-en-association-au-nivolumab [dostęp: 2023.10.25].
- Hawkins 2020** Hawkins R, Fife K, Hurst M, et al. Treatment patterns and health outcomes in metastatic renal cell carcinoma patients treated with targeted systemic therapies in the UK. *BMC cancer*. 2020;20(1):670-670.
- Heng 2013** Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *The Lancet Oncology*. Feb 2013;14(2):141-8.
- Hrab 2011** Hrab M. Ocena przydatności monitorowania IL - 6 i CRP jako wskaźników prognostycznych u chorych poddanych nefrektomii z powodu raka nerki. Praca doktorska. Katedra i Klinika Urologii i Onkologii Urologicznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Poznań 2011.
- IQWiG 2021** Dostęp online: <https://www.iqwig.de/projekte/a21-49.html> [dostęp: 2024.04.10].

- Kata 1997** Kata G, Koziarski M, Dzik T, Borówka A, Schier J. Rak nerki - stan obecny. *Urologia polska* 1997/50/2.
- KCA 2010** Kidney Cancer Association[□] (Stowarzyszenie Chorych na Raka Nerki) - poradnik, wersja polska. *Mamy raka nerki. Praktyczny przewodnik dla pacjentów i ich rodzin.* Wydane 2010.
- KCRNC 2019** Hotte SJ, Kapoor A, Basappa NS, et al. Management of Advanced Kidney Cancer: Kidney Cancer Research Network of Canada (KCRNC) consensus update 2019. *Can Urol Assoc J.* 2019;13(10):343-354.
- KCRNC 2021** Canil C, Kapoor A, Basappa NS, et al. Management of advanced kidney cancer: Kidney Cancer Research Network of Canada (KCRNC) consensus update 2021. *Can Urol Assoc J* 2021;15(4):84-97. <http://dx.doi.org/10.5489/cuaj.7245>
- Ko 2014** Ko JJ, Choueiri TK, Rini BI, et al. First-, second-, third-line therapy for mRCC: benchmarks for trial design from the IMDC. *British journal of cancer.* Apr 15 2014;110(8):1917-22.
- KRN** Dostęp online: <http://onkologia.org.pl/> [dostęp: 2023.10.24].
- Ljungberg 2003** Ljungberg B, Landberg G, Alamdari FI.: Factors of importance for prediction of survival in patients with metastatic renal cell carcinoma, treated with or without nephrectomy. *Scand J Urol Nephrol* 2000; 34(4): 246-51.
- Ljungberg 2011** Ljungberg B, Campbell SC, Choi HY, Jacqmin D, Lee JE, Weikert S, Kiemeny LA. The epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2011 Oct;60(4):615-21.
- Makino 2022** Makino T, Kadomoto S, Izumi K, Mizokami A. Epidemiology and Prevention of Renal Cell Carcinoma. *Cancers.* Aug 22 2022;14(16).
- Makota 2010** Makota D. Rak nerki. *Miesięcznik Wojewódzkiego Centrum Medycznego w Opolu.* 2010.
- Mapy Potrzeb Zdrowotnych 2020** <https://statics.teams.cdn.office.net/evergreen-assets/safelinks/1/atp-safelinks.html> [dostęp: 2023.10.25].
- Maroun 2013** Maroun R, Maunoury F, Benjamin L, Nachbaur G, Durand-Zaleski I. In-Hospital Economic Burden of Metastatic Renal Cell Carcinoma in France in the Era of Targeted Therapies: Analysis of the French National Hospital Database from 2008 to 2013. *PloS one.* 2016;11(9):e0162864.
- Maroun 2017** Maroun R, Fleury L, Nachbaur G, Maunoury F, Vanhille JL, Durand-Zaleski I. Real-world costs and outcomes in metastatic renal cell carcinoma patients treated with targeted therapies: a cohort study from the French health insurance database. *Current medical research and opinion.* 2017;33(10):1755-1762.
- Mosca 2021** Mosca A, De Giorgi U, Procopio G, et al. An Italian, multicenter, real-world, retrospective study of first-line pazopanib in unselected metastatic renal-cell carcinoma patients: the 'Pamerit' study. *Jpn J Clin Oncol.* Mar 3 2021;51(3):484-491.
- Motzer 2018** Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *The New England journal of medicine.* Apr 5 2018;378(14):1277-1290.
- Motzer 2019** Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* 2019;20(10):1370-1385.

- Motzer 2022** Motzer R, Porta C, Alekseev B, et al. Health-related quality-of-life outcomes in patients with advanced renal cell carcinoma treated with lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus versus sunitinib (CLEAR): a randomised, phase 3 study. *The Lancet Oncology*. Jun 2022;23(6):768-780.
- Motzer 2022a** Motzer RJ, McDermott DF, Escudier B, et al. Conditional survival and long-term efficacy with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer*. Jun 1 2022;128(11):2085-2097.
- NCCN 2024** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 4.2024 – May, 2024.
- NCI 2014** National Cancer Institute of United States, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Fundacja Tam i z Powrotem. Co warto wiedzieć. Rak nerki. PRIMOPRO. Warszawa 2014.
- NCPE 2022** Dostęp online: <https://www.ncpe.ie/drugs/cabozantinib-cabometyx-in-combination-with-nivolumab-opdivo-for-1l-rcc-hta-id-22018/> [dostęp: 2023.10.25].
- NICE 2024** Nivolumab with cabozantinib for untreated advanced renal cell carcinoma (terminated appraisal) Technology appraisal [TA785] Published: 20 April 2022 <https://www.nice.org.uk/guidance/ta964> [dostęp: 2024.04.10].
- Obuszko 2013** Obuszko Z, Łoś A, Rząca M, Czarniecki R, Witkiewicz W. Rak nerki - interesująca regresja zmian metastatycznych po embolizacji, nefrektomii i radioterapii. *PrzypadkiMedyczne.pl* 2013 nr 4; s.165-167 (art. nr 39).
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r. Dostęp online: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-marca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych> [dostęp: 2024.04.11].
- Padala 2020** Padala SA, Barsouk A, Thandra KC, et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *World J Oncol*. 2020;11(3):79-87.
- Pęczkowski 2007** Pęczkowski P. Rola radioterapii w leczeniu raka nerki. *Współczesna Onkologia* (2007) vol. 11; 3 (149-152).
- Procopio 2019** Procopio G, Pignata S, Altavilla A, et al. Role and relevance of quality indicators in the selection of first-line treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma: a position paper of the MeetURO Group. *Future oncology* (London, England). 2019;15(22):2657-2666. Argentiero A, Solimando AG, Krebs M, et al. Anti-angiogenesis and Immunotherapy: Novel Paradigms to Envision Tailored Approaches in Renal Cell-Carcinoma *J. Clin. Med*. 2020, 9, 1594.
- PTOK 2022** Wysocki PJ, Chłosta P, Chrzan R, et al. Polish Society of Clinical Oncology Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Renal Cell Cancer - update. *Oncol Clin Pract* 2022.
- Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2019** Rekomendacja nr 92/2019 z dnia 23 października 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych: Cabometyx, kabozantynibum, tabletki powlekane, 40 mg, 30 tabl., Cabometyx, kabozantynibum, tabletki powlekane, 20 mg, 30 tabl., Cabometyx, kabozantynibum, tabletki powlekane, 60 mg, 30 tabl., w ramach programu lekowego: „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”. Dostęp online: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/172/REK/RP_92_2019_Canometryx.pdf [dostęp: 2023.10.25].

Rini 2021	Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab (pembro) plus axitinib (axi) versus sunitinib as first-line therapy for advanced clear cell renal cell carcinoma (ccRCC): Results from 42-month follow-up of KEYNOTE-426. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2021;39(15_suppl):4500-4500.
Rozporządzenie MZ 2023	Rozporządzenie z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
Santini 2021	Santini D, Stellato M, De Giorgi U, et al. Clinical Outcomes of Metastatic Renal Carcinoma Following Disease Progression to Programmed Death (PD)-1 or PD-L1 Inhibitors (IO): A Meet-URO Group Real World Study (Meet-Uro 7). <i>American journal of clinical oncology</i> . Mar 1 2021;44(3):121-125.
Schmidinger 2020	Schmidinger M, Porta C, Oudard S, et al. Real-world Experience With Sunitinib Treatment in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: Clinical Outcome According to Risk Score. <i>Clinical genitourinary cancer</i> . Oct 2020;18(5):e588-e597.
SIC 2019	Rini BI, Battle D, Figlin RA, George DJ, Hammers H, Hutson T, Jonasch E, Joseph RW, McDermott DF, Motzer RJ, Pal SK, Pantuck AJ, Quinn DI, Seery V, Voss MH, Wood CG, Wood LS, Atkins MB. The society for immunotherapy of cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of advanced renal cell carcinoma (RCC). <i>J Immunother Cancer</i> . 2019 Dec 20;7(1):354.
SMC 2021	Dostęp online: https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/cabozantinib-cabometyx-abb-smc2386/ [dostęp: 2023.10.25]
Soerensen 2015	Soerensen AV, Donskov F, Kjellberg J, et al. Health economic changes as a result of implementation of targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma: national results from DARENCA study 2. <i>Eur Urol</i> . 2015;68(3):516-522.
Sosnowski 2014	Sosnowski R. Informacje dla pacjentów - Diagnostyka i klasyfikacja raka nerki.
Stanowisko Rady Przejrzystości 2019	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 94/2019 z dnia 21 października 2019 roku w sprawie oceny leku Cabometyx (kabozantynibum) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”. Dostęp online: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/172/SRP/u_42_427_19102_1_s_94_cabometyx_cabozantinibum_w_ref_zacz.pdf [dostęp: 2023.10.25].
Sternberg 2013	Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, et al. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: final overall survival results and safety update. <i>European journal of cancer (Oxford, England : 1990)</i> . Apr 2013;49(6):1287-96.
Szczeklik 2023	Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2023. Online: https://www.mp.pl/interna/chapter/B01.V.J.1.1 .
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696) po uwzględnieniu nowelizacji z dnia 17.08.2023.
Vision Group 2012	Vision Group. Innowacje w leczeniu raka nerki - ocena dostępności w Polsce. Raport medialny, seminarium edukacyjne WHC. Warszawa 2012.
Wahlgren 2013	Wahlgren T, Harmenberg U, Sandstrom P, et al. Treatment and overall survival in renal cell carcinoma: a Swedish population-based study (2000-2008). <i>British journal of cancer</i> . Apr 16 2013;108(7):1541-9.

- WHO DALY** Dostęp online:
http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/metrics_daly/en/ [dostęp: 2023.05.26].
- Wronski 1997** Wronski M, Maor MH, Davis BJ, et al. External radiation of brain metastases from renal carcinoma: a retrospective study of 119 patients from the M. D Anderson Cancer Center. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 753-9.
- Zhou 2013** Zhou M, He H. Pathology of Renal Cell Carcinoma. *Current Clinical Urology*. 2013.
- Zorginstituutne
derland 2022** <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2022/03/14/pakketadvies-cabozantinib-in-combinatie-met-nivolumab-cabometyx-opdivo> [dostęp: 2023.05.26]. [dostęp: 2023.10.25].
- Zyśk 2013** Zyśk R, Wójcik-Klikiewicz B. Rak nerkowokomórkowy – wyniki leczenia i skutki ekonomiczne wobec refundacyjnych możliwości w Polsce. *NOWOTWORY Journal of Oncology* 2013, volume 63, number 3, 241-249 DOI: 10.5603/NJO.2013.0005 © Polskie Towarzystwo Onkologiczne ISSN 0029-540X www.nowotwory.viamedica.pl