



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

## **Votrient (pazopanib)**

we wskazaniu

**jasnokomórkowy rak nerki (ICD-10 C64)  
po niepowodzeniu monoterapii pembrolizumabem  
u pacjenta hemodializowanego**

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

nr OT.422.40.2020

Data ukończenia: 11.05.2020 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz.1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Novartis Europharm Limited).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Novartis Europharm Limited) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz.1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Novartis Europharm Limited

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osoby fizycznej.

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

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## Wykaz skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>EMA</b>	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499 z późn. zm.)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>RCC</b>	rak nerkowokomórkowy
<b>RDTL</b>	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
<b>RPA</b>	rekomendacja Prezesa Agencji
<b>SRP</b>	stanowisko Rady Przejrzystości
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

## Spis treści

<b>Wykaz skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>1. Podsumowanie .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Problem decyzyjny .....</b>	<b>7</b>
2.1. Problem zdrowotny.....	7
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	11
2.3. Oceniana technologia.....	11
<b>3. Efektywność kliniczna i praktyczna .....</b>	<b>12</b>
2.1.1. Opis metodyki przeglądu.....	12
2.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu .....	12
2.1.3 Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	13
2.2.3 Dodatkowe informacje .....	17
<b>4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.....</b>	<b>19</b>
<b>5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....</b>	<b>20</b>
<b>6. Konkurencyjność cenowa .....</b>	<b>23</b>
<b>7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....</b>	<b>24</b>
<b>8. Piśmiennictwo .....</b>	<b>25</b>
<b>9. Załączniki.....</b>	<b>26</b>
9.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	26

# 1. Podsumowanie

## Problem decyzyjny

Pismem z dnia 21.04.2020 znak PLD.4530.956.2020.1.AK (data wpływu do Agencji 21.04.2020), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Venclyxto (wenetoklaks), tabletki powlekane, we wskazaniu rak nerki (ICD-10 C64) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Informacje dodatkowe ze zlecenia oraz korespondencji z ekspertami:

- stan po nefrektomii jedynej nerki, 63 lata, dializowany,
- przed nefrektomią leczony pembrolizumabem (5 podań)
- ccRCC G4 w materiale uzyskanym po nefrektomii,
- rozsiew do jamy brzusznej i płuc,
- pacjent nie kwalifikuje się do leczenia w ramach programu lekowego ze względu na wcześniejsze leczenie (warunkiem zastosowania leczenia w ramach programu lekowego jest brak wcześniejszej farmakoterapii).

Produkt leczniczy Votrient (pazopanib) nie był wcześniej oceniany przez Agencję w wnioskowanym wskazaniu

## Problem zdrowotny

Rak nerkowokomórkowy (RCC) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się w większości przypadków z nabłonka cewek krętych bliższych, a bardzo rzadko z innych struktur nerki. [Szczeklik 2017]

Według Krajowego Rejestru Nowotworów w 2010 roku w Polsce odnotowano 4644 nowe zachorowania (2736 u mężczyzn i 1908 u kobiet) i 2528 zgonów (odpowiednio, 1574 i 954) spowodowanych RNK – standaryzowany współczynnik zachorowalności wyniósł 10,0 u mężczyzn i 5,4/100 000/rok u kobiet, a standaryzowany współczynnik umieralności miał wartość, odpowiednio, 5,4 i 2,1. [PTOK 2013]

Ocena histologiczna usuniętego guza ma duże znaczenie w określeniu rokowania i dalszego leczenia. 5 lat przeżywa ~60% chorych, ale tylko <20% z przerzutami.[Szczeklik 2017]

## Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Według opinii eksperta klinicznego choroba prowadzi do takich skutków jak przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba, obniżenie jakości życia.

## Efektywność kliniczna i praktyczna

W ramach wyszukiwania odnaleziono 1 obserwacyjne badanie Cao 2019, w którym przedstawiono dane dot. skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania pazopanibu w ramach II i kolejnej linii leczenia, po wcześniejszym zastosowaniu immunoterapii.

W badaniu 12% pacjentów w ramach wcześniejszego leczenia stosowało pembrolizumab, jednak w badaniu nie wyszczególniono wyników dla subpopulacji ze względu na wcześniejsze leczenie.

Mediana czasu trwania leczenia PAZ w populacji ogółem wyniosła 13,4 miesiąca (95% CI, 10,1 – 16,0 miesięcy), zaś u pacjentów, którzy stosowali PAZ w ramach II linii leczenia wyniosła 13,4 miesiąca (95% CI 11,1 – nie osiągnięto).

Mediana PFS w populacji ogólnej, wyniosła 13,5 miesiąca (95% CI, 11,8 miesiąca od NR), zaś u pacjentów, którzy stosowali PAZ w ramach II linii leczenia wyniosła 16,0 miesięcy (95% CI, 11,8 nie osiągnięto).

OS, niezależnie od linii, po 6 i 12 miesiącach wyniósł odpowiednio 93% i 89%. OS dla pacjentów otrzymujących PAZ w II linii leczenia był podobny do tego dla całej grupy po 6 i 12 miesiącach (odpowiednio 95% i 91%).

W badaniu wskazano, że 94 pacjentów (36%) przerwało PAZ w okresie badania. Główną przyczyną przerwania leczenia był postęp choroby lub śmierć (29%). Spośród 258 pacjentów 109 (42%) zgłosiło AE. Najczęściej zgłaszanymi (> 10%) AE były zmęczenie (29%), biegunka (14%), zmniejszenie apetytu (14%) i nadciśnienie (13%).

## Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych została oceniona przez EMA, jako pozytywna. Również jeden z ankietowanych ekspertów wskazał na wysokie korzyści i niskie ryzyko z zastosowania pazopanib w ocenianym wskazaniu.

### Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna

Eksperti kliniczni ankietowani przez Agencję, jako terapie alternatywne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu zamiast ocenianej technologii lekowej, wskazali sunitynib lub BSC.

W celu wyboru komparatora przeanalizowano referencję zamieszczone w wytycznych NCCN dot. substancji zalecanych w ramach II linii leczenia. Badania na podstawie, których opracowano zalecenia nie odnoszą się do pacjentów, którzy w ramach wcześniejszego leczenia stosowali pembrolizumab.

Dodatkowo w przypadku niwolumabu należy zaznaczyć iż jest to lek z tej samej grupy terapeutycznej co pembrolizumab, zaś w przypadku kabozatynibu w ChPL widnieje zapis dot. przeciwwskazań do leczenia: „nie zaleca się stosowania kabozatynibu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek, ponieważ nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania tego leku w tej grupie pacjentów”.

Mają jednak na uwadze opinię eksperta, wskazującą jako potencjalne komparatory leki stosowane w ramach I linii leczenia, za komparator uznano sunitynib.

Zgodnie z ChPL Sutent „[n]ie ma konieczności modyfikowania dawki początkowej podczas podawania sunitynibu pacjentom z zaburzeniami czynności nerek (lekkimi do ciężkich), schyłkową niewydolnością nerek, czy pacjentom poddawany hemodializie. Późniejsze modyfikacje dawkowania powinny zależeć od bezpieczeństwa i tolerancji leczenia u poszczególnych pacjentów”. Natomiast wg ChPI Votrient „[z] uwagi na małe wydalanie pazopanibu i jego metabolitów przez nerki, jest mało prawdopodobne, aby zaburzenia czynności nerek miały klinicznie istotny wpływ na farmakokinetykę pazopanibu. Dlatego u pacjentów z klirensiem kreatyniny powyżej 30 ml/min nie jest wymagane dostosowanie dawki. U pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min należy zachować ostrożność, ponieważ brak doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania pazopanibu w tej grupie pacjentów”.

Dodatkowo w ChPL Votrient odnaleziono informację, że „[b]ezpieczeństwo stosowania, skuteczność leczenia i jakość życia w trakcie leczenia pazopanibem porównywano do sunitynibu w randomizowanym, otwartym badaniu III fazy typu non-inferiority przeprowadzonym metodą prób równoległych (VEG108844). W badaniu VEG108844 pacjentów (N=1110) z lokalnie zaawansowanym i (lub) rozsiałym RCC, którzy wcześniej nie otrzymali leczenia systemowego, randomizowano do grupy otrzymującej nieprzerwanie pazopanib w dawce 800 mg raz na dobę lub sunitynib w dawce 50 mg raz na dobę w cyklach 6-tygodniowych obejmujących 4 tygodnie leczenia, po których następowała 2 tygodniowa przerwa. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania była ocena i porównanie PFS u pacjentów leczonych pazopanibem i u pacjentów leczonych sunitynibem. Charakterystyka demograficzna była podobna w obydwu ramionach badania. Charakterystyka choroby w momencie diagnozy i na etapie kwalifikacji była zrównoważona w obydwu ramionach badania, przy czym większość pacjentów miała histologicznie rozpoznanego raka jasnokomórkowego i chorobę w IV stopniu zaawansowania. W badaniu VEG108844 osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy PFS oraz wykazano pazopanib nie jest gorszy od sunitynibu, ponieważ górna granica 95% przedziału ufności współczynnika ryzyka była poniżej określonego w protokole badania marginesu non-inferiority wynoszący 1,25”.

### Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 90-dniowej terapii wynosi [REDACTED]. Koszt ten jest [REDACTED] od kosztu oszacowanego na podstawie obwieszczenia MZ.

Jak wskazano w rozdziale 5. niniejszego opracowania alternatywną technologią w stosunku do ocenianej technologii jest stosowanie leku Sutent (sunitynibu). Koszt 90-dniowej terapii tym lekiem wynosi 47 182,09 zł brutto. Przy wyliczaniu tych kosztów wykorzystano aktualne obwieszczenie MZ z 18.02.2020 r. Dawkowanie za ChPL Sutent (sunitynib), tj. 50 mg dziennie przez 4 kolejne tygodnie, następnie 2 tygodnie przerwy.

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

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL dla 10 pacjentów przez 90 dni wyniesie [REDACTED] brutto. Ten sam koszt oszacowany na podstawie aktualnej listy refundacyjnej wynosi 375 tys. zł.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej ceny leku, liczby pacjentów czy czasu trwania leczenia.

## 2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 21.04.2020 znak PLD.4530.956.2020.1.AK (data wpływu do Agencji 21.04.2020), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Venclyxto (wenetoklaks), tabletki powlekane, we wskazaniu rak nerki (ICD-10 C64) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Informacje dodatkowe ze zlecenia oraz korespondencji z ekspertami:

- stan po nefrektomii jedynej nerki, 63 lata, dializowany,
- przed nefrektomią leczony pembrolizumabem (5 podań)
- ccRCC G4 w materiale uzyskanym po nefrektomii,
- rozsiew do jamy brzusznej i płuc,
- pacjent nie kwalifikuje się do leczenia w ramach programu lekowego ze względu na wcześniejsze leczenie (warunkiem zastosowania leczenia w ramach programu lekowego jest brak wcześniejszej farmakoterapii).

Produkt leczniczy Votrient (pazopanib) nie był wcześniej oceniany przez Agencję w wnioskowanym wskazaniu.

### 2.1. Problem zdrowotny

#### Definicja

Rak nerkowokomórkowy (RCC) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się w większości przypadków z nabłonka cewek krętych bliższych, a bardzo rzadko z innych struktur nerki. [Szczeklik 2017]

#### Epidemiologia

Nowotwory złośliwe nerki stanowią w Polsce 3.9% wszystkich nowotworów złośliwych u mężczyzn i 2.7% u kobiet. [Szczeklik 2017]

Jego największą częstość odnotowuje się w Europie Zachodniej i w Stanach Zjednoczonych. Rak nerkowokomórkowy jest najczęstszym typem litego nowotworu (ok. 90% wszystkich nowotworów złośliwych nerki). Wśród chorych dominują mężczyźni, a szczyt zachorowań obserwuje się między 60. a 70. rokiem życia.

Według Krajowego Rejestru Nowotworów w 2010 roku w Polsce odnotowano 4644 nowe zachorowania (2736 u mężczyzn i 1908 u kobiet) i 2528 zgonów (odpowiednio, 1574 i 954) spowodowanych RNK – standaryzowany współczynnik zachorowalności wyniósł 10,0 u mężczyzn i 5,4/100 000/rok u kobiet, a standaryzowany współczynnik umieralności miał wartość, odpowiednio, 5,4 i 2,1. [PTOK 2013]

#### Etiopatogeneza

Przeważającą większość RNK stanowią raki sporadyczne – tylko około 5% jest uwarunkowanych genetycznie jako składnik dziedzicznych zespołów (m.in. zespołu von Hippel-Lindau, zespołu dziedzicznego brodawkowego RNK).

Najważniejszymi czynnikami etiopatogenetycznymi związanymi z trybem życia są palenie tytoniu (jeden z głównych czynników ryzyka), otyłość i nadciśnienie tętnicze (szczególnie u kobiet), narażenia zawodowe (wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne, trichloroetylen, kadm, azbest), nabyta torbielowatość nerek u chorych leczonych dializami z powodu schyłkowej niewydolności nerek i napromienianie miednicy. [PTOK i Szczeklik]

#### Patomorfologia

Klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia wyróżnia 3 główne typy histologiczne raka nerki:

- typ jasnokomórkowy (80–90% przypadków);
- typ brodawkowy (10–15% przypadków) - obejmuje dodatkowo 2 podtypy — *podtyp 1* oraz charakteryzujący się gorszym rokowaniem *podtyp 2*.
- typ chromofobny (4–5% przypadków).

Rzadsze (< 1%) typy RNK obejmują raka z kanalików zbiorczych i raka rdzeniastego. Różnicowanie mięsakowate nie stanowi odrębnego typu histologicznego, ale może towarzyszyć wymienionym rodzajom RNK.

Stopień złośliwości raka nerki ocenia się zgodnie z powszechnie przyjętą klasyfikacją według Fuhrman (stopnie G1–4).

#### **Obraz kliniczny, kryteria rozpoznania i ocena zaawansowania**

Wiele nowotworów nerek nie powoduje objawów i ich wykrycie w badaniu palpacyjnym jest możliwe dopiero w późnym stadium choroby. Obecnie ponad połowę nowotworów nerki rozpoznaje się przypadkowo podczas badań obrazowych [ultrasonografii (USG) lub komputerowej tomografii (KT) jamy brzusznej] wykonywanych z innych przyczyn. Obserwuje się klasyczną triadę Virchowa — ból w okolicy lędźwiowej, krwimocz i wyczuwalny palpacyjnie guz. Występuje również zespół paraneoplastyczny: hiperkalcemia, niewyjaśniona gorączka, erytrocytoza i zespół Stauffera. [ESMO 2019]

Rutynowo wykonywane badania laboratoryjne obejmują między innymi: stężenie kreatyniny w surowicy, hemoglobiny, leukocytów i płytek krwi, stosunek limfocytów do neutrofilii, dehydrogenazy mleczanowej, białka C-reaktywnego (CRP) i oznaczenie stężenia wapnia (także określenie tzw. skorygowanego stężenia wapnia) i albumin [ESMO 2019]

Rozpoznanie histopatologiczne (konieczne przed rozpoczęciem jakiegokolwiek leczenia systemowego) jest ustalane na podstawie oceny preparatu po nefrektomii lub preparatu z biopsji przezskórnej. Badanie zapewnia histopatologiczne potwierdzenie złośliwości z wysoką czułością i swoistością. [PTOK 2013, ESMO 2019]

U wszystkich chorych należy wykonać badanie KT lub magnetycznego rezonansu (MR) jamy brzusznej i miednicy oraz rentgenografię (RTG) klatki piersiowej. Według wskazań klinicznych wykonuje się: scyntyografię kości, MR lub KT głowy i KT klatki piersiowej. Klasyfikacji zaawansowania klinicznego RNK dokonuje się według systemu TNM.

**Tabela 1. Definicje TNM w raku nerkowokomórkowym**

<b>T</b>	<b>Guz pierwotny</b>
TX	Nie można ocenić guza pierwotnego
T0	Nie stwierdza się guza pierwotnego
T1	Guz o największym wymiarze 7cm, ograniczony do nerki
T1a	Guz o wymiarze do 4cm lub mniejszym, ograniczony do nerki
T1b	Guz o wymiarze > 4cm do 7cm, ograniczony do nerki
T2	Guz o największym wymiarze > 7cm, ograniczony do nerki
T2a	Guz o wymiarze > 7cm i do 10cm, ograniczony do nerki
T2b	Guz o wymiarze > 10cm, ograniczony do nerki
T3	Guz wrasta w duże naczynia żyłne lub nacieka tkanki okołonerkowe; nie ma nacieku nadnercza po stronie zajętej nerki i przekraczania powięzi Geroty
T3a	Guz z makroskopowo stwierdzanym zajęciem światła żyły nerkowej lub jej dużych dopływów segmentalnych (zawierających w ścianie mięśniówkę) albo naciekający tkankę tłuszczową okołonerkową i/lub zatoki nerki, ale bez przekraczania powięzi Geroty
T3b	Nowotwór z makroskopowo stwierdzanym zajęciem światła żyły głównej dolnej poniżej przepony
T3c	Nowotwór z makroskopowo stwierdzanym zajęciem światła żyły głównej dolnej powyżej przepony lub naciekający jej ścianę
T4	Nowotwór naciekający poza powięź Geroty, w tym z zajęciem „przez ciągłość” nadnercza po stronie zajętej nerki
<b>N</b>	<b>Regionalne węzły chłonne</b>
NX	Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
N0	Nie stwierdza się przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
N1	Przerzut w pojedynczym regionalnym węzle chłonnym
N2	Przerzuty w > 1 węzle chłonnym
<b>M</b>	<b>Przerzuty odległe</b>
M0	Nie stwierdza się przerzutów odległych
M1	Obecny przerzut odległy



**Tabela 2. Stopnie zaawansowania klinicznego TNM raka nerkowokomórkowego**

<b>Stopień I</b>	T1, N0, M0
<b>Stopień II</b>	T2, N0, M0
<b>Stopień III</b>	T3, N0, M0 T1–3, N1, M0
<b>Stopień IV</b>	T4, każde N, M0 Każde T, każde N, M1

**Leczenie**

Leczenie chirurgiczne stanowi podstawową metodę postępowania u chorych na RNK. Paliatywne leczenie systemowe wykorzystuje się u chorych, którzy nie kwalifikują się do radykalnej operacji. Dotychczas nie wykazano skuteczności jakiegokolwiek formy terapii uzupełniającej.

Na rokowanie u chorych na RNK wpływają czynniki:

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

W praktyce klinicznej u chorych poddawanych terapii lekami ukierunkowanymi molekularnie rutynowo wykorzystuje się model prognostyczny zaproponowany pierwotnie przez badaczy z Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (tzw. klasyfikacja MSKCC wg Motzera) dla chorych poddawanych immunoterapii interferonem, który uwzględnia 5 czynników klinicznych:

- stan sprawności poniżej 80% w skali Karnofsky'ego;
- stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH) powyżej 1,5 ґ górnej granicy normy;
- niedokrwistość;
- skorygowane stężenie wapnia powyżej 10 mg/dl;
- czas od pierwotnego rozpoznania krótszy niż 12 miesięcy.

**Leczenie chirurgiczne: nefrektomia częściowa i radykalna**

Nefrektomia częściowa polega na usunięciu guza z marginesem zdrowych tkanek i pozostawieniu niezmienionej części nerki. Operację taką można rozważyć tylko u wybranych chorych, u których niewielki guz (do 4 cm) znajduje się w obrębie górnego lub dolnego bieguna nerki bądź obwodowo w środkowej części nerki, albo jeżeli się stwierdza istotne wskazania do zachowania nerki (np. jedyna nerka, guzy obu nerek, istotne upośledzenie czynności drugiej nerki). [Szczeklik 2017]

U chorych z miejscowo zaawansowanym nowotworem lub z niekorzystnym umiejscowieniem guza (np. centralnym) oraz w przypadku guzów większych (stopnie zaawansowania II i III) nie można zastosować leczenia oszczędzającego i wykonuje się nefrektomię. U chorych z węzłami chłonnymi wyczuwalnymi palpacyjnie lub powiększonymi w badaniu KT należy wykonać limfadenektomię zmienionych węzłów w celu uzyskania pełnych danych do oceny stopnia zaawansowania.

Nefrektomia radykalna jest metodą umożliwiającą wyleczenie jedynie wtedy, gdy podczas operacji zostanie usunięty cały guz. Doszczętne usunięcie nerki z guzem, torebką tłuszczową, blaszkami powięzi nerkowej, nadnerczem oraz regionalnymi węzłami chłonnymi. W każdym przypadku usuwa się regionalne węzły chłonne, w celu określenia stopnia zaawansowania wg klasyfikacji TNM. [Szczeklik 2017]

Dla większości chorych z uogólnionym nowotworem nefrektomia ma znaczenie wyłącznie paliatywne i wymagają oni zastosowania leczenia systemowego. Zabieg ten jest więc wskazany w nowotworze uogólnionym u chorych w dobrym stanie sprawności, kwalifikujących się do zabiegu operacyjnego. U chorych z pojedynczymi i możliwymi do wycięcia przerzutami zawsze należy rozważyć zastosowanie leczenia chirurgicznego. [PTOK 2013]

### Paliatywne leczenie operacyjne

Rozważa się, gdy doszczętne usunięcie guza jest niemożliwe, ale jego znaczny rozmiar lub masywne przerzuty do węzłów chłonnych są przyczyną powikłań ze strony innych narządów. Paliatywna nefrektomia jest także składową skłójarzonego leczenia niektórych chorych w IV stopniu zaawansowania. [Szczeklik 2017]

### Embolizacja tętnicy nerkowej

Wykonywana w RCC jako zabieg przygotowujący do nefrektomii lub jako zabieg paliatywny. Celem embolizacji jest zahamowanie krwimoczu, zmniejszenie masy guza oraz ograniczenie krążenia obocznego. [Szczeklik 2017]

### Leczenie systemowe i immunoterapia

Klasyczna chemioterapia jest nieskuteczna u zdecydowanej większości chorych. Immunoterapia interferonem powinna być stosowana jedynie u chorych z korzystnym rokowaniem według klasyfikacji MSKCC, po nefrektomii i z przerzutami ograniczonymi do płuc – istotnie wydłuża czas przeżycia i u części z nich pozwala na uzyskanie długotrwałej całkowitej remisji. Wprowadzenie do rutynowego stosowania leków ukierunkowanych molekularnie (inhibitory receptorowych kinaz tyrozynowych [sunitynib, sorafenib, pazopanib i aksitynib], inhibitory kinazy serynowo-treoninowej mTOR [temsylolimus i ewerolimus] oraz przeciwciało monoklonalnego anty-VEGF [bewacyzumab]) poprawiło rokowanie w zaawansowanej postaci RCC (wydłużenie mediany czasu przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby). [Szczeklik 2017 i PTOK 2013]

### **Rokowanie**

Ocena histologiczna usuniętego guza ma duże znaczenie w określeniu rokowania i dalszego leczenia. 5 lat przeżywa ~60% chorych, ale tylko < 20% z przerzutami. [Szczeklik 2017]

## 2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek

W poniższej tabeli przedstawiono informacje z opinii ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję. Przedstawione w niniejszym opracowaniu opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 3. Skutki następstw ocenianej choroby lub stanu zdrowia według ekspertów klinicznych

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	dr n. med. Wiesław Bał Konsultant Wojewódzki w dz. onkologii klinicznej	dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarz Konsultant Wojewódzka w dz. onkologii klinicznej
Przedwczesny zgon	X	
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	X	
Niezdolność do pracy	X	
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	X	
Obniżenie jakości życia	X	
Uzasadnienie	Są to objawy zaawansowanego raka nerki.	Nie mogę tego określić, na pewno chory wymaga dalszej terapii, ale w tej sekwencji będzie to terapia eksperymentalna.

## 2.3. Oceniana technologia

Tabela 4. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Votrient]

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Votrient (pazopanib) tabletki powlekane 400 mg
Wnioskowane wskazanie	Rak nerkowokomórkowy (C64) Zgodnie z dodatkowymi informacjami ze zlecenia, Pacjent, dla którego złożono wnioszek, przeszedł następujące leczenie: - stan po nefrektomii jedynej nerki - przed nefrektomią leczony pembrolizumabem (5 podań) Dodatkowo w zleceniu podano, że Pacjent nie kwalifikuje się do leczenia w ramach programu lekowego ze względu na wcześniejsze leczenie (warunkiem zastosowania leczenia w ramach programu lekowego jest brak wcześniejszej farmakoterapii).
Wskazania zarejestrowane	<u>Rak nerkowokomórkowy (ang. renal cell carcinoma, RCC)</u> 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). <u>Mięsaki tkanek miękkich (ang. soft tissue sarcoma, STS)</u> Produkt Votrient jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z określonymi podtypami zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich (STS), którzy wcześniej otrzymali chemioterapię w leczeniu choroby rozsiaanej lub u których nastąpiła progresja choroby w ciągu 12 miesięcy od leczenia neoadjuwantowego i (lub) adjuwantowego.
Wnioskowane dawkowanie	800 mg raz na dobę
Droga podania	doustna
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące

### 3. Efektywność kliniczna i praktyczna

#### 2.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących pazopanibu w leczeniu raka nerki wykonano przeszukanie w następujących bazach informacji medycznej: PubMed, Embase (via Ovid) i The Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 7.05.2020r. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

**Tabela 5. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	Pacjenci z rakiem nerki po wcześniejszym leczeniu pembrolizumabem	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	pazopanib	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	Nie ograniczono	-
Punkty końcowe (O)	Nie ograniczono	-
Rodzaj badania (S)	Nie ograniczono	-
Inne	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje w pełnym tekście,</li> <li>publikacje w języku angielskim lub polskim</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje w postaci abstraktu,</li> <li>publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia</li> </ul>

#### 2.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Do niniejszego opracowania włączono 1 retrospektywne badanie Cao 2019, w którym opisano pacjentów z zaawansowanym RCC (aRCC) stosujących pazopanib w ramach II i kolejnej linii leczenia po wcześniejszej immunoterapii.

**Tabela 6. Charakterystyka badania Cao 2019**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Cao 2019</b>  finansowanie: Novartis Pharmaceuticals Corporation większość autorów jest/była pracownikami sponsora	- badanie obserwacyjne retrospektywne -okres obserwacji: dane medyczne z okresu Październik 2017-maj 2018 Mediana okresu obserwacji: 5,1 miesiąca (zakres 0,7-16,0 miesięcy). - interwencji: pazopanib po wcześniejszej immunoterapii	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek $\geq$ 18 lat - RCC w stadium IV z $\geq$ 1 odległym przerzutem -pacjenci po wcześniejszej immunoterapii (II lub II linia leczenia) <u>Kryteria wykluczenia:</u> -pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie immunoterapeutyczne i / lub PAZ jako uczestnicy badania klinicznego, <u>Liczba pacjentów:</u> 258 os.	<u>Pierwszorzędowy:</u> Czas trwania terapii (DOT)  <u>Pozostałe:</u> PFS, OS

#### Ograniczenia:

- Brak randomizowanych badań klinicznych dot. skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pazopanibu u pacjentów z zaawansowanym RCC w ramach II linii leczenia po wcześniejszym zastosowaniu pembrolizumabu. Brak jest również badań porównujących pazopanib w ocenianym wskazaniu z komparatorem.
- Odnalezione badanie Cao 2019 stanowiło analizę danych medycznych, dla pacjentów stosujących pazopanib w II i kolejnych liniach leczenia po wcześniejszym zastosowaniu immunoterapii. W badaniu wskazano, że 12% pacjentów włączonych do badania stosowało wcześniej pembrolizumab. W badaniu nie przedstawiono wyników dla subpopulacji pacjentów wg wcześniejszego leczenia.
- We wniosku wskazano, że u pacjenta wykonano nefrektomię zaś pacjent poddawany jest dializoterapii, w badaniu nie odniesiono się do tej kwestii.

### 2.1.3 Wyniki badań włączonych do przeglądu

#### Skuteczność

Mediana czasu trwania leczenia PAZ wyniosła 13,4 miesiąca (95% CI, 10,1–16,0 miesięcy; ryc. 1). U pacjentów, którzy stosowali PAZ w ramach II linii leczenia (n = 182) lub III i kolejnej linii leczenia (n = 76), mediana DOT wyniosła 13,4 miesiąca (95% CI, 11,1 nie osiągnięto) i odpowiednio 9,6 miesiąca (95% CI, 6,2: nie osiągnięto).

Mediana PFS, wyniosła 13,5 miesiąca (95% CI, 11,8 miesiąca od NR). U pacjentów, którzy stosowali PAZ w ramach II linii leczenia lub III i kolejnej linii leczenia, mediana PFS wyniosła odpowiednio 16,0 miesięcy (95% CI 11,8 – nie osiągnięto) i 13,5 miesiąca (95% CI, nie osiągnięto).

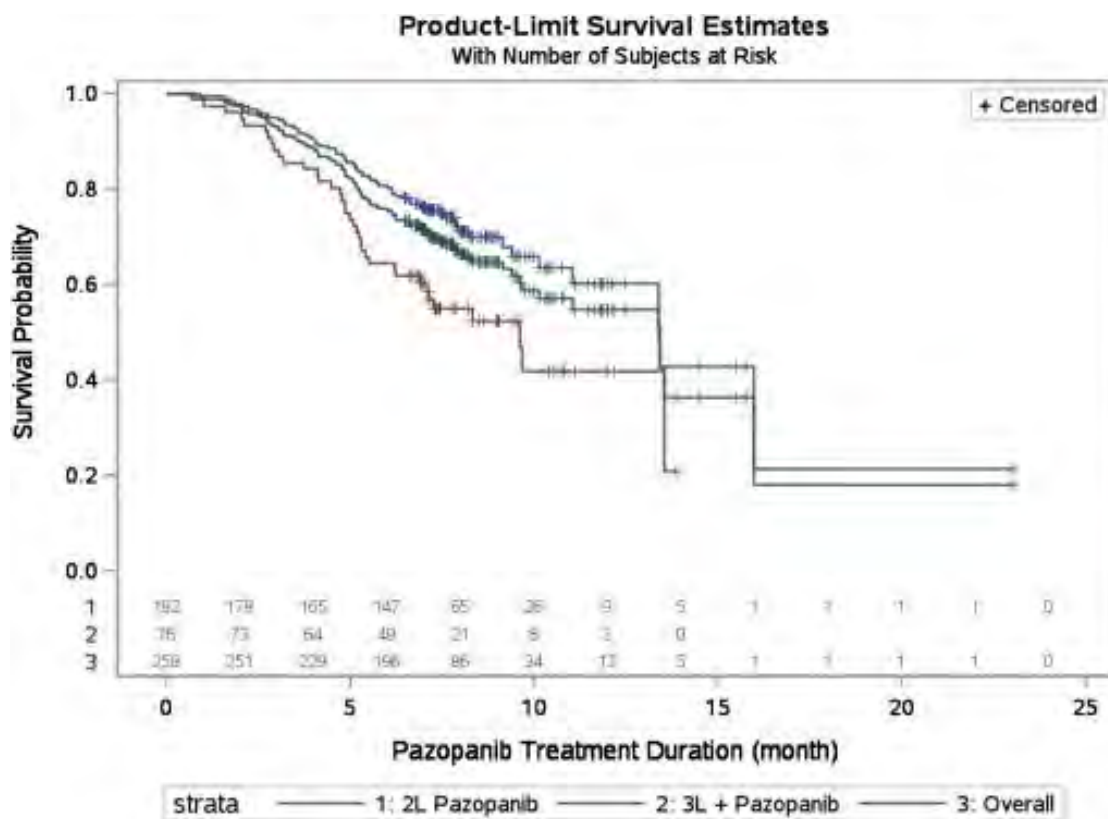
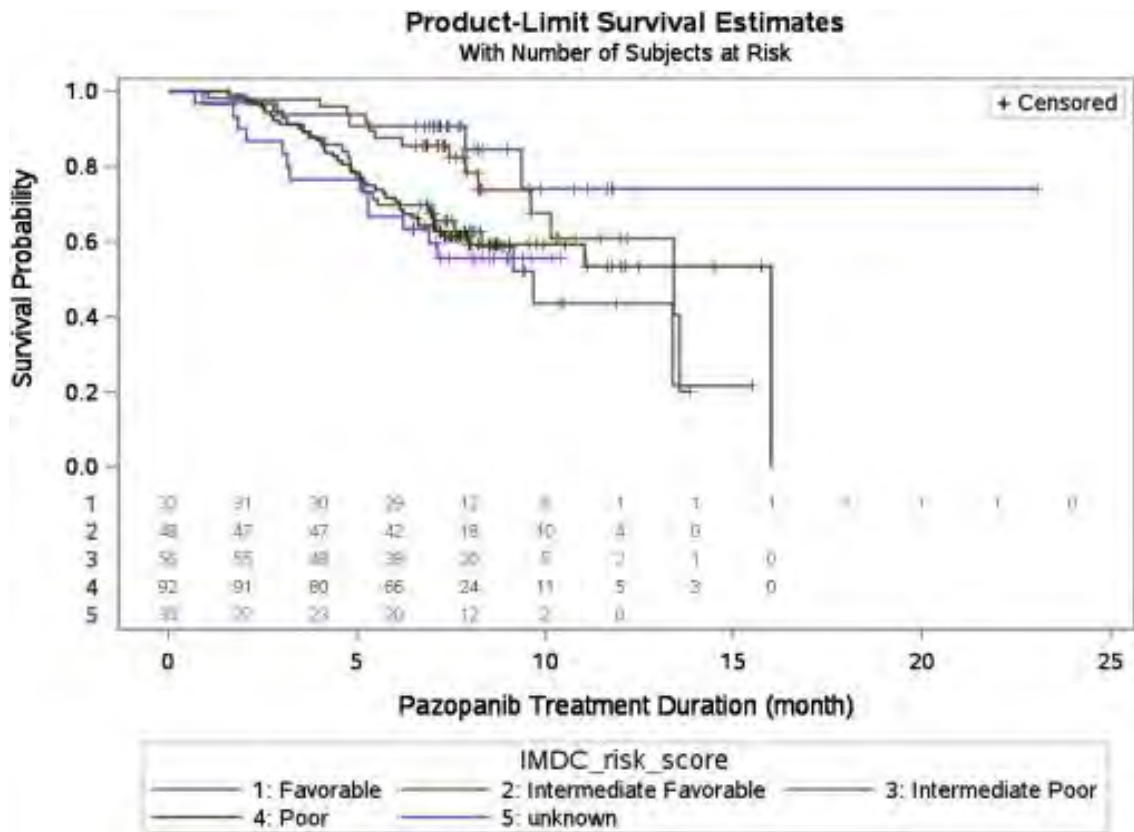
OS, niezależnie od linii, po 6 i 12 miesiącach wyniósł odpowiednio 93% i 89%. OS dla pacjentów otrzymujących PAZ w II linii leczenia był podobny do tego dla całej grupy po 6 i 12 miesiącach (odpowiednio 95% i 91%). Dla pacjentów otrzymujących PAZ w III i kolejnej linii leczenia OS po 6 i 12 miesiącach wynosił odpowiednio 87% i 85%.

#### Bezpieczeństwo

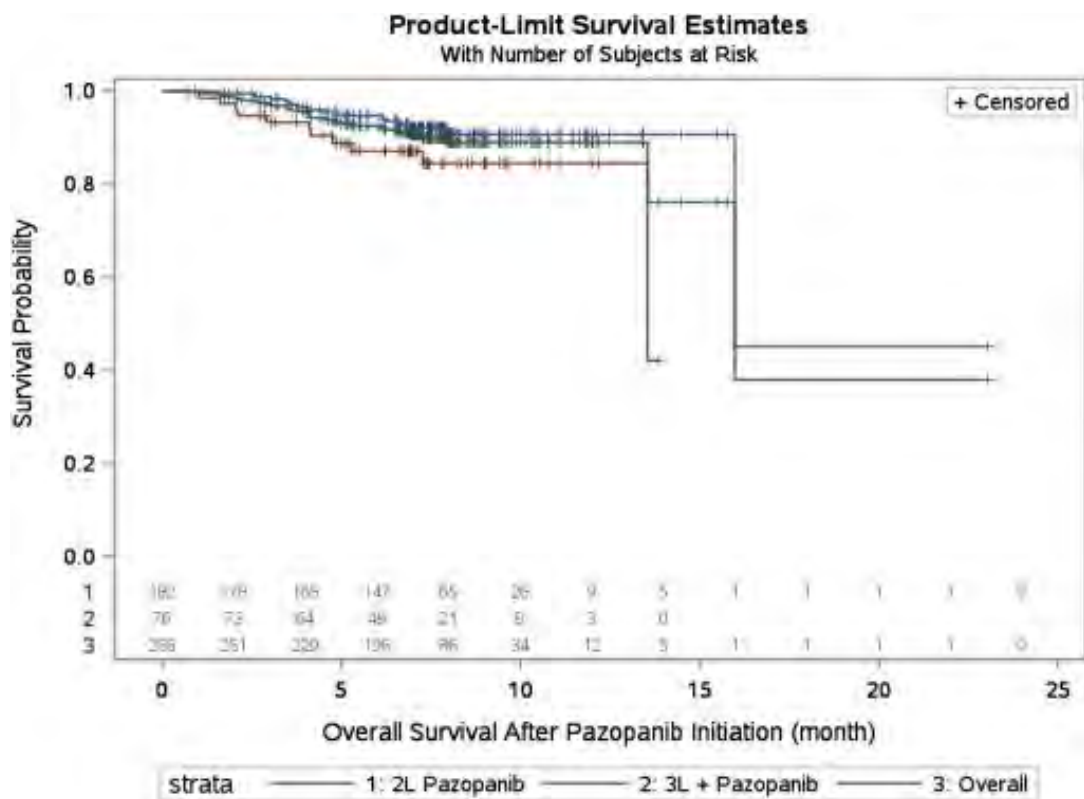
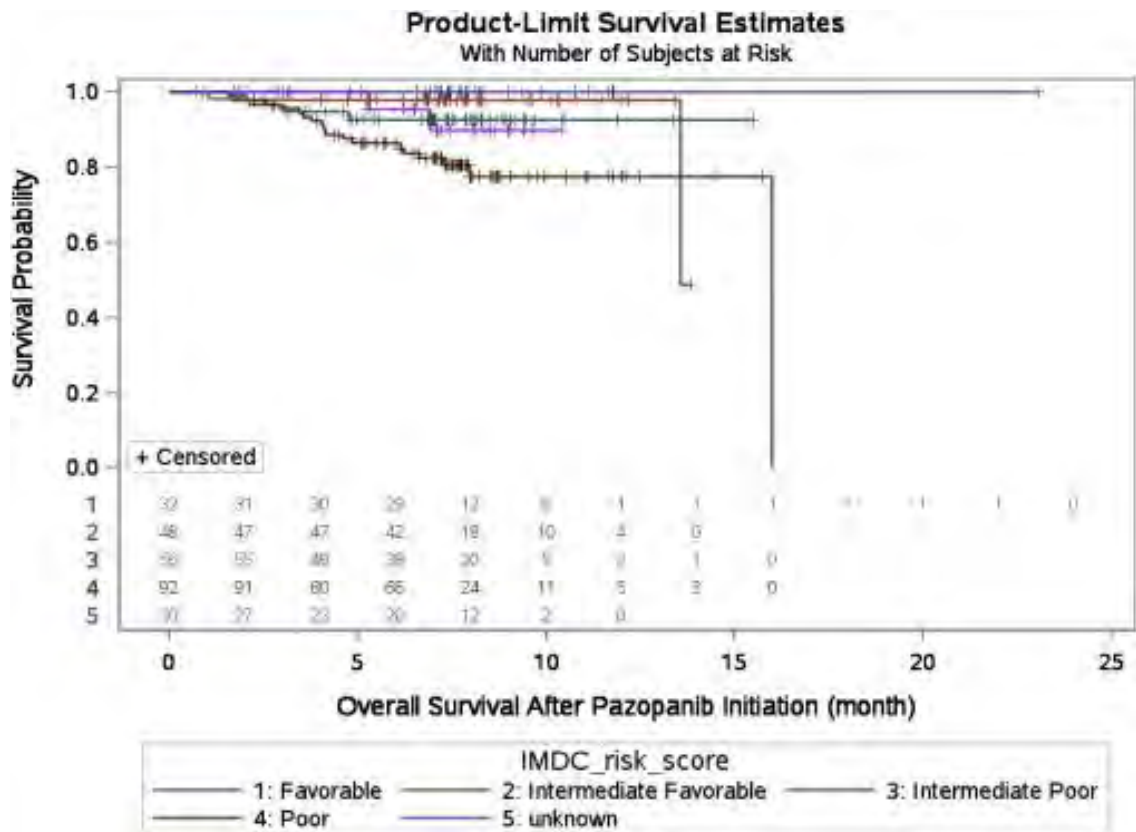
W badaniu wskazano, że 94 pacjentów (36%) przerwało PAZ w okresie badania. Główną przyczyną przerwania leczenia był postęp choroby lub śmierć (29%). Spośród 258 pacjentów 109 (42%) zgłosiło AE. Najczęściej zgłaszanymi (> 10%) AE były zmęczenie (29%), biegunka (14%), zmniejszenie apetytu (14%) i nadciśnienie (13%). Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 7. Zdarzenia niepożądane w badaniu Cao 2019

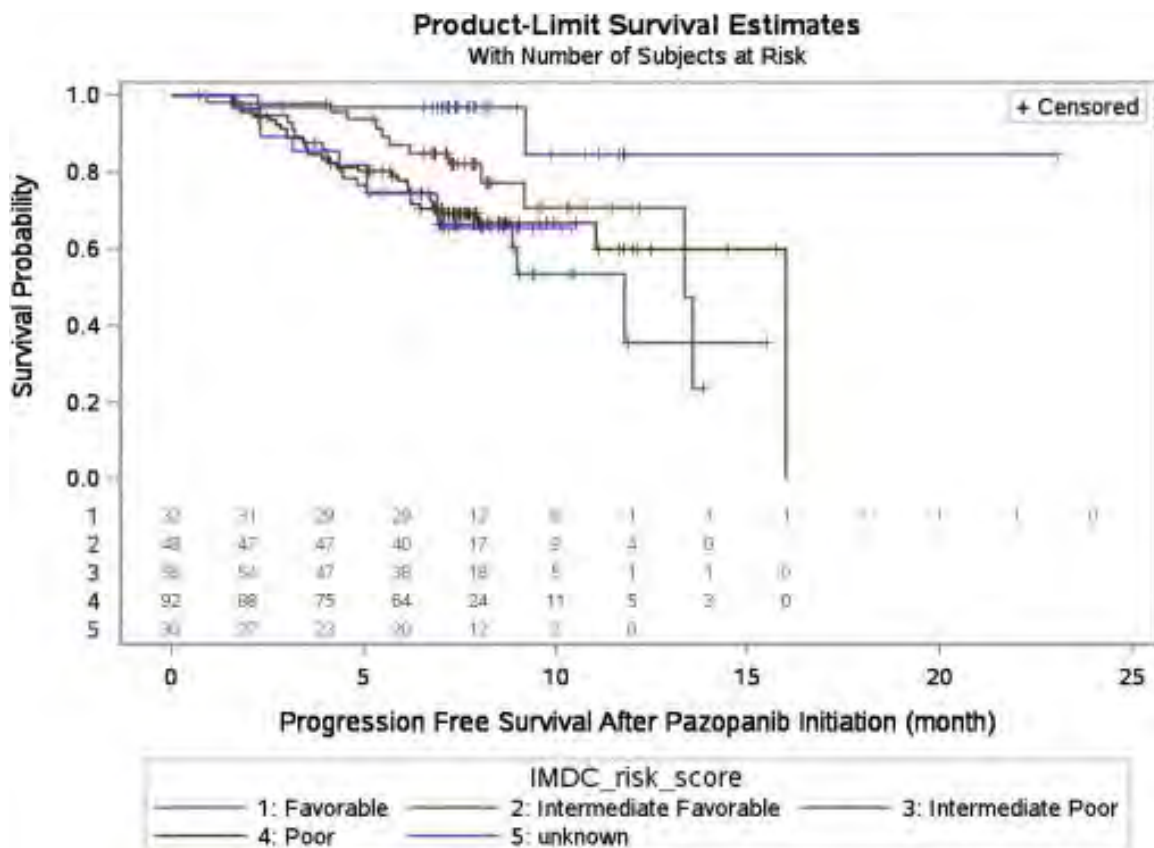
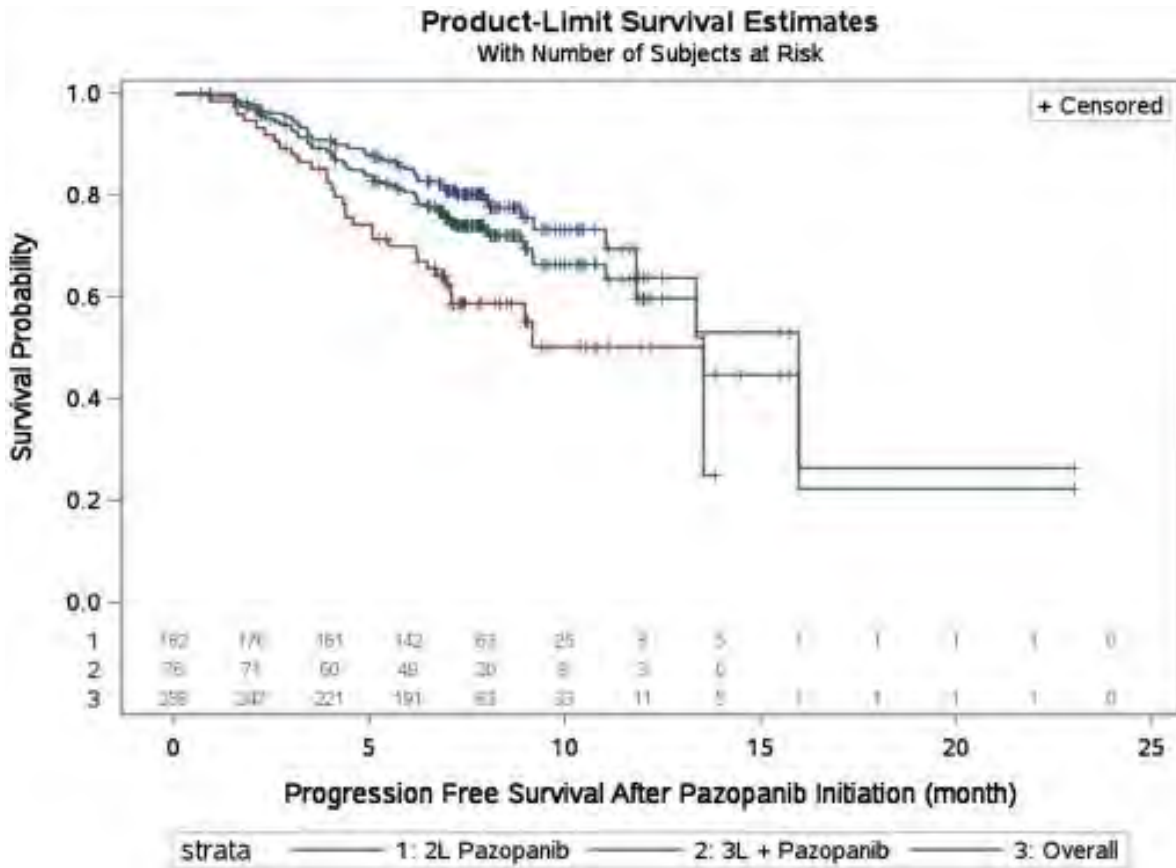
Zdarzenie niepożądane	Populacja ogólna (n=258)	II linia leczenia (n=182)	III i kolejna linia leczenia (n=76)
zmęczenie	75 (29%)	23 (13%)	19 (25%)
zmniejszenie apetytu	35 (14%)	23 (13%)	12 (16%)
biegunka	36 (14%)	29 (16%)	7 (9%)
nadciśnienie	33 (13%)	7 (12%)	10 (13%)
Zapalenie jamy ustnej	26 (10%)	20 (11%)	6 (8%)
erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	17 (7%)	14 (8%)	3 (4%)
Wzrost ALT	16 (6%)	13 (7%)	3 (4%)
Wzrost AST	12 (5%)	11 (6%)	1 (1%)



Rysunek 1. Krzywe Kaplan-Meiera dla DOT



Rysunek 2. Krzywe Kaplan-Meiera dla OS



Rysunek 3. Krzywe Kaplan-Meiera dla PFS



## 2.2.3 Dodatkowe informacje

### Skuteczność praktyczna według ekspertów klinicznych

Eksperci ankietowani przez Agencję przekazali następujące informacje dot. skuteczności klinicznej:

Dr n. med. Wiesław Bał:

*Pazopanib- wydłużenie czasu do progresji – 9,2 mca vs. 4,2 mca (placebo).*

*Pazopanib – szansa uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie 30% vs. 3% (placebo). Wyniki badania rejestracyjnego pazopanibu.*

Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż:

*Nie znane mi są dowody naukowe potwierdzające skuteczność w/w sekwencji postępowania terapeutycznego.*

### Informacje na podstawie ChPL

Zgodnie z ChPL Votrient zdarzeniami niepożądanymi, które występują bardzo często ( $\geq 1/10$ ) są:

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.

### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

#### Wpływ na wątrobę

Zgłaszano przypadki niewydolności wątroby (w tym przypadki śmiertelne) podczas stosowania pazopanibu. Podczas stosowania pazopanibu u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby należy zachować ostrożność i konieczne jest ściśle monitorowanie. Należy kontrolować wskaźniki czynności wątroby w surowicy przed rozpoczęciem leczenia pazopanibem w 3, 5, 7 i 9 tygodniu, następnie w 3 miesiącu i w 4 miesiącu, a także w przypadkach uzasadnionych klinicznie. Należy kontynuować okresową kontrolę również po 4 miesiącu leczenia.

#### Nadciśnienie tętnicze

W badaniach klinicznych z zastosowaniem pazopanibu, wystąpiły przypadki nadciśnienia tętniczego, w tym po raz pierwszy rozpoznane epizody objawowego zwiększenia ciśnienia krwi (przełomu nadciśnieniowego). Przed rozpoczęciem stosowania pazopanibu należy uzyskać właściwą kontrolę ciśnienia tętniczego. Należy kontrolować stan pacjentów w celu wykrycia nadciśnienia tętniczego wkrótce po rozpoczęciu leczenia (nie później niż po tygodniu od rozpoczęcia stosowania pazopanibu), a następnie z dużą częstotliwością w celu zapewnienia kontroli ciśnienia.

#### Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES) / zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (ang. reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, RPLS)

Obserwowano PRES / RPLS po zastosowaniu pazopanibu. PRES / RPLS może objawiać się bólem głowy, nadciśnieniem tętniczym, napadami drgawkowymi, sennością, splątaniem, ślepotą oraz innymi zaburzeniami widzenia lub innymi zaburzeniami neurologicznymi i może prowadzić do zgonu. U pacjentów, u których wystąpił PRES / RPLS, należy trwale przerwać leczenie pazopanibem

#### Śródmiąższowa choroba płuc (ang. interstitial lung disease, ILD) / zapalenie płuc

W związku z zastosowaniem pazopanibu obserwowano śródmiąższową chorobę płuc (ILD), która może zakończyć się śmiercią. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów ze strony układu oddechowego wskazujących na ILD / zapalenie płuc i zakończyć stosowanie pazopanibu u pacjentów, u których wystąpiła ILD lub zapalenie płuc.

#### Tętnicze incydenty zakrzepowe

W badaniach klinicznych pazopanibu obserwowano zawał mięśnia sercowego, niedokrwienie mięśnia sercowego, udar niedokrwienny mózgu i przemijający napad niedokrwienny.

#### Incydenty krwotoczne

W badaniach klinicznych pazopanibu zgłaszano incydenty krwotoczne. Obserwowano incydenty krwotoczne zakończone zgonem. Nie badano zastosowania pazopanibu u pacjentów, u których w ciągu ostatnich 6 miesięcy wystąpiło krwopłucie lub krwotok do mózgu, albo istotny klinicznie krwotok z przewodu pokarmowego.

### Gojenie ran

Nie przeprowadzono formalnych badań dotyczących wpływu pazopanibu na gojenie ran. Ponieważ inhibitory naczyniowego czynnika wzrostu śródbłonna (VEGF) mogą utrudniać gojenie ran, leczenie pazopanibem należy przerwać co najmniej 7 dni przed zaplanowaną operacją chirurgiczną. Decyzję o wznowieniu leczenia pazopanibem po operacji należy podjąć po ocenie klinicznej gojenia ran. Należy przerwać stosowanie pazopanibu u pacjentów, u których nastąpiło rozejście się brzegów rany.

### Niedoczynność tarczycy

W badaniach klinicznych pazopanibu zgłaszano przypadki niedoczynności tarczycy. Zaleca się wykonanie oznaczeń laboratoryjnych wskaźników czynności tarczycy przed rozpoczęciem stosowania pazopanibu. U pacjentów z niedoczynnością tarczycy należy przed rozpoczęciem stosowania pazopanibu wdrożyć leczenie zgodne ze standardowymi zasadami postępowania. Wszystkich pacjentów podczas leczenia pazopanibem należy poddać ścisłej obserwacji w celu wykrycia podmiotowych i przedmiotowych objawów zaburzeń czynności tarczycy. Okresowo należy kontrolować laboratoryjne wskaźniki czynności tarczycy i postępować zgodnie ze standardowymi zasadami.

### Zakażenia

Obserwowano ciężkie zakażenia (z neutropenią lub bez neutropenii), w niektórych przypadkach zakończone zgonem

### Ciąża

Badania niekliniczne na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję. W przypadku stosowania pazopanibu w trakcie ciąży lub zajścia w ciążę w trakcie otrzymywania pazopanibu należy wyjaśnić pacjentce, na czym polegają potencjalne zagrożenia dla płodu. Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić unikanie zajścia w ciążę w trakcie leczenia pazopanibem.

### **Informacje ze stron URPL, EMA i FDA**

W celu odnalezienia komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Votrient przeszukano strony internetowe URPL, EMA i FDA:

- <http://urpl.gov.pl/pl/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa>
- <https://www.ema.europa.eu/en>
- <https://www.fda.gov/safety/recalls-market-withdrawals-safety-alerts>

Odnaleziono następujące komunikaty bezpieczeństwa:

### Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Zalecenia dotyczące częstości badań czynności wątroby u pacjentów leczonych produktem Votrient (pazopanib) (25.06.2013)

- Częściej niż to zalecano wcześniej, należy kontrolować wskaźniki czynności wątroby w surowicy w ciągu pierwszych 9 tygodni leczenia.
- Należy kontrolować wskaźniki czynności wątroby przed rozpoczęciem leczenia pazopanibem i następnie, według najnowszych zleceń w 3, 5, 7 i 9 tygodniu leczenia.
- Kolejne badania powinny być wykonane w 3 i 4 miesiącu leczenia, a potem okresowo zależnie od potrzeby.
- W przypadku stwierdzenia podwyższonej aktywności enzymów wątrobowych zaleca się intensywniejszą kontrolę i czasowe lub stałe przerwanie leczenia, zgodnie z zapisem w sekcji 4.4 Charakterystyki Produktu Leczniczego.

## 4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania dla produktu leczniczego Votrient została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. Na podstawie przedstawionych danych dotyczących jakości, bezpieczeństwa i skuteczności CHMP (ang. Committee for Medicinal Products for Human Use) uważa, że relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania jest pozytywna. Należy jednak zwrócić uwagę, że zgodnie z ChPL Votrient jest zarejestrowany „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)”.

Ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania określona przez ekspertów klinicznych:

Dr n. med. Wiesław Bał: *Wysokie korzyści, niskie ryzyko*

Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż: *Nie mogę określić w/w z uwagi na brak dowodów na przedstawioną sekwencję leczenia*

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

Na podstawie opinii eksperckich, odnalezionych wytycznych oraz zapisów ChPL uznano, że technologią alternatywną względem zastosowania pazopanibu będzie terapia sunitynibem.

W 27.04.2020 przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

- polskie: Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), [www.ptok.pl](http://www.ptok.pl)
- ogólnoeuropejskie European Society for Medical Oncology (ESMO), [www.esmo.org](http://www.esmo.org)
- światowe: National Comprehensive Cancer Network (NCCN), [www.nccn.org](http://www.nccn.org)

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli na kolejnej stronie.

Eksperti kliniczni ankietowani przez Agencję, jako terapie alternatywne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu zamiast ocenianej technologii lekowej, wskazali:

Dr n. med. Wiesław Bał: *Leczenie objawowe – jeśli pacjent nie kwalifikuje się do programu lekowego (jak ma to miejsce u opisywanego chorego). Potencjalnym komparatorem mogą być wszystkie leki z pierwszej linii, ale z uwagi na dializoterapię proponuje Sutent (sunitynib).*

Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż: *Aktualnie leki ukierunkowane dla raka nerki są refundowane zgodnie z zapisami Programów Lekowych. W II linii leczenia u chorych z jasnokomórkowym rakiem nerki korzystnej prognozie mają wskazania takie leki jak :sorafenib,pazopanib,ewerolimus,aksytynib,kabozantynib,nivolumab. Pazopanib ma zastosowanie I linii leczenia immunologicznego opartego o pembrolizumab.*

Tabela 8. Odnalezione rekomendacje kliniczne

NCCN 2020	<p><u>Pierwsza linia leczenia raka nerki jasnokomórkowego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>osoby z niskim ryzykiem – schematy preferowane: aksytynib+pembrolizumab lub pazopanib lub <b>sunitynib</b>; inne rekomendowane schematy: ipilimumab+niwolumab lub kabozantyn b (<b>kategoria: 2B</b>) lub aksytynib+awelumab; przydatne schematy/postępowanie (w pewnych okolicznościach): active surveillance lub aksytyn b (<b>kategoria: 2B</b>) lub wysokie dawki interleukiny-2,</li> <li>osoby z wysokim i pośrednim ryzykiem – schematy preferowane: ipilimumab+niwolumab (<b>kategoria: 1</b>) lub aksytyn b+pembrolizumab (<b>kategoria: 1</b>) lub kabozantynib; inne rekomendowane schematy: <b>pazopanib lub sunitynib</b> lub aksytynib+awelumab; przydatne schematy (w pewnych okolicznościach): aksytynib (<b>kategoria: 2B</b>) lub wysokie dawki interleukiny-2 lub temsyrolimus.</li> </ul> <p><u>Kolejne linie leczenia raka nerki jasnokomórkowego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>schematy preferowane: kabozantynib (<b>kategoria: 1</b>) lub niwolumab (<b>kategoria: 1</b>) lub ipilimumab+niwolumab; inne rekomendowane schematy: aksytynib (<b>kategoria: 1</b>) lub lenwatyinib+ewerolimus (<b>kategoria: 1</b>) lub aksytynib+pembrolizumab lub ewerolimus <b>lub pazopanib lub sunitynib</b> lub aksytynib+awelumab (<b>kategoria: 3</b>); przydatne schematy (w pewnych okolicznościach): bewacyzumab (lub lek biopodobny) (<b>kategoria: 2B</b>) lub sorafenib (<b>kategoria: 2B</b>) lub wysokie dawki interleukiny-2 dla wyselekcjonowanych pacjentów (<b>kategoria: 2B</b>) lub temsyrolimus (<b>kategoria: 2B</b>).</li> </ul> <p><u>Terapia ogólnoustrojowa dla pacjentów z rakiem nerki innym niż jasnokomórkowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>schematy/postępowanie preferowane: udział w badaniu klinicznym lub sunitynib; inne rekomendowane schematy: kabozantynib lub ewerolimus; przydatne schematy (w pewnych okolicznościach): aksytynib lub bewacyzumab (lub lek biopodobny) lub erlotynib lub lenwatyinib+ewerolimus lub niwolumab lub pazopanib lub bewacyzumab (lub lek biopodobny)+erlotynib dla wyselekcjonowanych pacjentów lub bewacyzumab (lub lek biopodobny)+ewerolimus lub temsyrolimus (<b>kategoria 1</b> dla pacjentów wysokiego ryzyka oraz <b>kategoria 2A</b> dla pacjentów z pozostałych grup ryzyka).</li> </ul>
ESMO 2019	<p><u>W wytycznych przedstawiono również rycinę dotyczącą II linii leczenia raka jasnokomórkowego. Wskazano na dwie ścieżki leczenia w ramach II linii leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>I linia: inhibitor kinaz tyrozynowych; II linia: standardowo: niwolumab [I, A] lub kabozantynib [I, A], a opcjonalnie: aksytynib [II, B], ewerolimus [II, B] lub lenwatyinib+ewerolimus [II,B], oraz</li> <li>I linia: niwolumab+ipilimumab, II linia: opcjonalnie jakiegokolwiek inhibitor kinazy tyrozynowej [IV, C] lub lenwatyin b+ewerolimus [IV, C].</li> </ul>
PTOK 2013	<p>Leczenie systemowe: można podejmować wyłącznie u chorych w dobrym stanie sprawności ogólnej bez współistniejących innych obciążeń internistycznych. Obecnie często wykorzystuje się leki ukierunkowane molekularnie, a u wybranych chorych wartościowa jest także immunoterapia interferonem alfa. Klasyczna chemioterapia jest nieskuteczna (z wyjątkiem raka z kanałków zbiorczych lub raka nerkowokomórkowego z różnicowaniem mięsakowatym, w którym sugeruje się skojarzenie doksorubicyny i gemcytabiny):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>immunoterapia: immunoterapia cytokinami przez wiele lat stanowiła podstawę leczenia systemowego zaawansowanego raka nerkowokomórkowego. Skuteczność immunoterapii jest uwarunkowana wykonaniem nefrektomii, ponieważ wzrost i progresja raka nerkowokomórkowego są uzależnione od immunosupresji systemowej indukowanej czynnikami wytwarzanymi przez rozwijający się nowotwór. Immunoterapia interferonem alfa powinna być stosowana jedynie u chorych z korzystnym rokowaniem według klasyfikacji MSKCC, po nefrektomii i z przerzutami ograniczonymi do płuc,</li> <li>leki ukierunkowane molekularnie: w leczeniu systemowym raka nerkowokomórkowego dostępne są trzy grupy leków: - inhibitory receptorowych kinaz tyrozynowych (głównie receptora dla VEGF i PDGF; sunitynib, sorafenib, pazopanib, aksytynib), - inhibitory kinazy serynowo-treoninowej mTOR (temsyrolimus, ewerolimus), - przeciwciało monoklonalne anty-VEGF (bewacyzumab).</li> </ul> <p>Pierwsza linia leczenia – chorzy o korzystnym i pośrednim rokowaniu wg MSKCC: można rozważyć zastosowanie sunitynibu lub pazopanibu, Pierwsza linia leczenia – chorzy o niekorzystnym rokowaniu według MSKCC: temsyrolimus, Druga linia leczenia raka jasnokomórkowego po niepowodzeniu immunoterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w leczeniu chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po niepowodzeniu immunoterapii cytokinami wykorzystuje się <b>sorafenib, pazopanib oraz aksytynib</b>,</li> <li>leczenie po niepowodzeniu terapii inhibitorami kinaz tyrozynowych: ewerolimus.</li> <li>radioterapia: nie wykazano wpływu kooperacyjnej RTH na ogólne przeżycie i przeżycie wolne od nawrotu u chorych po nefrektomii.</li> </ul> <p>Uzupełniającej RTH po radykalnych zabiegach z powodu RNK nie można uznać za element standardowej praktyki klinicznej.</p>

W wytycznych NCCN w ramach II linii leczenia RCC jako preferowane wskazuje się schematy: kabozantynib lub niwolumab lub ipilimumab+niwolumab. Należy przy tym wskazać, że wytyczne nie precyzują postępowania u pacjentów, którzy w ramach wcześniejszego leczenia w I linii zastosowali pembrolizumab w monoterapii (w I linii leczenia w wytycznych pembrolizumab występuje w skojarzeniu).

W wytycznych ESMO i PTOK w ramach II linii zaleca się (w zależności od wcześniejszego leczenia) sorafenib, pazopanib aksytynib, ewerolimus, lenwatynib+ewerolimus, niwolumab, niwolumab+ipilimumab, kabozantynib. W wytycznych nie odniesiono się do sytuacji w której w ramach I linii leczenia zastosowano pembrolizumab.

Warto również wskazać, że obecnie w ramach programu lekowego B.10 „Leczenie raka nerki” finansowane są w:

- I linii leczenia: sunitynib, pazopanib, temsytrolimus.
- II linii leczenia: sorafenib, pazopanib, asytynib, kbpzatynib, nivolumab, ewerolimus.

Jak wynika z danych przekazanych w zleceniu MZ oraz informacji przekazanych przez dr n. med. W. Bała oceniane wskazanie dotyczy stanu po nefrektomii (pacjent dializowany), w stanie klinicznym „jak do pierwszej linii”. Jednak ze względu na wcześniejsze zastosowanie pembrolizumabu nie kwalifikuje się do leczenia w ramach obowiązującego programu lekowego.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologią lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.

W celu wyboru komparatora przeanalizowano referencję zamieszczone w wytycznych NCCN dot. substancji zalecanych w ramach II linii leczenia. Badania na podstawie, których opracowano zalecenia nie odnoszą się do pacjentów, którzy w ramach wcześniejszego leczenia stosowali pembrolizumab.

Dodatkowo w przypadku niwolumabu należy zaznaczyć iż jest to lek z tej samej grupy terapeutycznej co pembrolizumab, zaś w przypadku kabozantynibu w ChPL widnieje zapis dot. przeciwwskazań do leczenia: „nie zaleca się stosowania kabozantynibu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek, ponieważ nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania tego leku w tej grupie pacjentów”.

Mają jednak na uwadze opinię eksperta, wskazującą jako potencjalne komparatory leki stosowane w ramach I linii leczenia, za komparator uznano sunitynib.

### **Skuteczność technologii alternatywnej**

Nie ma konieczności modyfikowania dawki początkowej podczas podawania sunitynibu pacjentom z zaburzeniami czynności nerek (lekkimi do ciężkich), schyłkową niewydolnością nerek, czy pacjentom poddawany hemodializie. Późniejsze modyfikacje dawkowania powinny zależeć od bezpieczeństwa i tolerancji leczenia u poszczególnych pacjentów.

Źródło: ChPL Sutent, s. 4

Z uwagi na małe wydalanie pazopanibu i jego metabolitów przez nerki, jest mało prawdopodobne, aby zaburzenia czynności nerek miały klinicznie istotny wpływ na farmakokinetykę pazopanibu. Dlatego u pacjentów z klirensiem kreatyniny powyżej 30 ml/min nie jest wymagane dostosowanie dawki. U pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min należy zachować ostrożność, ponieważ brak doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania pazopanibu w tej grupie pacjentów. (...)

Bezpieczeństwo stosowania, skuteczność leczenia i jakość życia w trakcie leczenia pazopanibem porównywano do sunitynibu w randomizowanym, otwartym badaniu III fazy typu non-inferiority przeprowadzonym metodą prób równoległych (VEG108844). W badaniu VEG108844 pacjentów (N=1110) z lokalnie zaawansowanym i (lub) rozsiałym RCC, którzy wcześniej nie otrzymali leczenia systemowego, randomizowano do grupy otrzymującej nieprzerwanie pazopanib w dawce 800 mg raz na dobę lub sunitynib w dawce 50 mg raz na dobę w cyklach 6-tygodniowych obejmujących 4 tygodnie leczenia, po których następowała 2 tygodniowa przerwa.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania była ocena i porównanie PFS u pacjentów leczonych pazopanibem i u pacjentów leczonych sunitynibem. Charakterystyka demograficzna była podobna w obydwu ramionach badania. Charakterystyka choroby w momencie diagnozy i na etapie kwalifikacji była zrównoważona w obydwu ramionach badania, przy czym większość pacjentów miała histologicznie rozpoznane raka jasnokomórkowego i chorobę w IV stopniu zaawansowania.

W badaniu VEG108844 osiągnięto pierwszorzędowny punkt końcowy PFS oraz wykazano pazopanib nie jest gorszy od sunitynibu, ponieważ górna granica 95% przedziału ufności współczynnika ryzyka była poniżej określonego w protokole badania marginesu non-inferiority wynoszący 1,25.

Źródło: ChPL Votrient, s. 3, ss. 31-32

## 6. Konkurencyjność cenowa

Nie zidentyfikowano leków generycznych.

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej. Dodatkowo podano ww. wartości wg aktualnej listy refundacyjnej, które jednak nie uwzględniają ewentualnych RSS oraz negocjacji pomiędzy świadczeniodawcą i dostawcą leku, zatem zaprezentowane obliczenia mogą nie uwzględniać rzeczywistego kosztu terapii.

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

**Tabela 9. Ceny i koszty produktu leczniczego Votrient (pazopanib)**

Źródła danych	Dawkowanie	Koszt brutto 90-dniowej [PLN]
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	800 mg dziennie, 180 tab. à 400 mg	██████████
według aktualnego obwieszczenia MZ z 18.02.2020 r.	jw.	37 558,08

We wniosku podano koszt brutto. W przypadku listy refundacyjnej koszt brutto uwzględnia 5% marżę hurtową i 8% VAT.

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 90-dniowej terapii wynosi ██████████. Koszt ten jest ██████████ od kosztu oszacowanego na podstawie obwieszczenia MZ.

Jak wskazano w rozdziale 5. niniejszego opracowania alternatywną technologią w stosunku do ocenianej technologii jest stosowanie leku Sutent (sunitynibu). Koszt 90-dniowej terapii tym lekiem wynosi 47 182,09 zł brutto. Przy wyliczaniu tych kosztów wykorzystano aktualne obwieszczenie MZ z 18.02.2020 r. Dawkowanie za ChPL Sutent (sunitynib), tj. 50 mg dziennie przez 4 kolejne tygodnie, następnie 2 tygodnie przerwy.

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

Zgodnie z opinią dr n. med. Wiesława Bala, śląskiego konsultanta Wojewódzkiego w dz. onkologii klinicznej, „[j]est to sytuacja niezwykle rzadka, by chory otrzymał w pierwszej linii leczenia pembrolizumab. Szacuję, że takich chorych może być kilku w Polsce, ok. 10”. Pozostali eksperci nie oszacowali populacji docelowej. Poniżej przedstawiono oszacowania kosztów dla 90-dniowej terapii stosowanej u 10 pacjentów.

**Tabela 10. Wpływ na budżet płatnika publicznego w przypadku refundacji ocenianej technologii lekowej**

Źródła danych	Koszt brutto 90-dniowej terapii w populacji docelowej [tys. PLN] dla 10 pacjentów
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████
według aktualnego obwieszczenia MZ z 18.02.2020 r.	375,58

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL dla 10 pacjentów przez 90 dni wyniesie ██████████ brutto. Ten sam koszt oszacowany na podstawie aktualnej listy refundacyjnej wynosi 375 tys. zł.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej ceny leku, liczby pacjentów czy czasu trwania leczenia.

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



## 8. Piśmiennictwo

### Badania pierwotne i wtórne

- Cao 2019                   Cao X., D. Tang et al., Real-world Clinical Outcomes of Pazopanib Immediately After Discontinuation of Immunotherapy for Advanced Renal Cell Carcinoma, *Clinical Genitourinary Cancer*, Vol. 18, No. 1, e37-45

### Rekomendacje kliniczne

- NCCN 2020               Kidney Cancer, National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), version 2.2020 – August 5, 2019
- ESMO 2019              Escudier B., C. Porta et al. on behalf of the ESMO Guidelines Committee, Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology* 30: 706–720, 2019, DOI10.1093/annonc/mdz056, published online 21 February 2019
- PTOK 2013              Stelmach A., P. Potemski et al., Nowotwory układu moczowo-płciowego, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej* 2013

### Pozostałe publikacje

- ChPL Votrient           Charakterystyka Produktu Leczniczego Votrient, European Medicines Agency, dostęp 6.05.2020
- ChPL Sutent             Charakterystyka Produktu Leczniczego Sutent, European Medicines Agency, dostęp 6.05.2020
- Szczeklik 2017         Gajewski P., A. Szczeklik, *Interna Szczeklika* 2017. Podręcznik chorób wewnętrznych, Medycyna Praktyczna, Kraków 2017

## 9. Załączniki

### 9.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania 06.05.2020)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	"Carcinoma, Renal Cell"[Mesh]	32 806
6	("Carcinomas, Renal Cell" OR „Adenocarcinoma\$, Renal Cell" OR „Renal Cell Adenocarcinoma\$" OR „Adenocarcinoma Of Kidney\$" OR „Kidney\$, Adenocarcinoma Of" OR „Renal Cell Cancer\$" OR „Cancer\$, Renal Cell" OR „Adenocarcinoma\$, Renal" OR „Renal Adenocarcinoma\$" OR „Nephroid Carcinoma" OR „Carcinoma\$, Nephroid" OR „Nephroid Carcinomas" OR „Renal Cell Carcinoma" OR „Chromophobe Renal Cell Carcinoma" OR „Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma" OR „Papillary Renal Cell Carcinoma" OR „Renal Cell Carcinoma, Papillary" OR „Chromophil Renal Cell Carcinoma" OR „Clear Cell Renal Cell Carcinoma" OR „Grawitz Tumor" OR „Tumor, Grawitz" OR „Clear Cell Renal Carcinoma" OR „Carcinoma\$, Hypernephroid" OR „Hypernephroid Carcinoma\$" OR Hypernephroma\$ OR „Collecting Duct Carcinoma\$ (Kidney)" OR „Carcinoma\$, Collecting Duct (Kidney)" OR „Collecting Duct Carcinoma of the Kidney" OR „Renal Collecting Duct Carcinoma" OR „Collecting Duct Carcinoma\$" OR „Carcinoma\$, Collecting Duct")	54 366
7	((("Carcinomas, Renal Cell" OR „Adenocarcinoma\$, Renal Cell" OR „Renal Cell Adenocarcinoma\$" OR „Adenocarcinoma Of Kidney\$" OR „Kidney\$, Adenocarcinoma Of" OR „Renal Cell Cancer\$" OR „Cancer\$, Renal Cell" OR „Adenocarcinoma\$, Renal" OR „Renal Adenocarcinoma\$" OR „Nephroid Carcinoma" OR „Carcinoma\$, Nephroid" OR „Nephroid Carcinomas" OR „Renal Cell Carcinoma" OR „Chromophobe Renal Cell Carcinoma" OR „Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma" OR „Papillary Renal Cell Carcinoma" OR „Renal Cell Carcinoma, Papillary" OR „Chromophil Renal Cell Carcinoma" OR „Clear Cell Renal Cell Carcinoma" OR „Grawitz Tumor" OR „Tumor, Grawitz" OR „Clear Cell Renal Carcinoma" OR „Carcinoma\$, Hypernephroid" OR „Hypernephroid Carcinoma\$" OR Hypernephroma\$ OR „Collecting Duct Carcinoma\$ (Kidney)" OR „Carcinoma\$, Collecting Duct (Kidney)" OR „Collecting Duct Carcinoma of the Kidney" OR „Renal Collecting Duct Carcinoma" OR „Collecting Duct Carcinoma\$" OR „Carcinoma\$, Collecting Duct")) OR ("Carcinoma, Renal Cell"[Mesh])	54 366
8	"pazopan b" [Supplementary Concept]	859
9	(GW\$786034B OR GW\$780604 OR Votrient OR pazopan b)	1 741
10	("pazopanib" [Supplementary Concept]) OR ((GW\$786034B OR GW\$780604 OR Votrient OR pazopanib))	1 741
13	((("pazopanib" [Supplementary Concept]) OR ((GW\$786034B OR GW\$780604 OR Votrient OR pazopanib))) OR ("pazopanib" [Supplementary Concept]) OR ((GW\$786034B OR GW\$780604 OR Votrient OR pazopan b)))	1 741
14	"pembrolizumab" [Supplementary Concept]	1 556
15	((SCH-900475 OR Keytruda OR MK-3475 OR lambrolizumab OR pembrolizumab))	3 753
17	("pembrolizumab" [Supplementary Concept]) OR (((SCH-900475 OR Keytruda OR MK-3475 OR lambrolizumab OR pembrolizumab)))	3 753
18	(((((("Carcinomas, Renal Cell" OR „Adenocarcinoma\$, Renal Cell" OR „Renal Cell Adenocarcinoma\$" OR „Adenocarcinoma Of Kidney\$" OR „Kidney\$, Adenocarcinoma Of" OR „Renal Cell Cancer\$" OR „Cancer\$, Renal Cell" OR „Adenocarcinoma\$, Renal" OR „Renal Adenocarcinoma\$" OR „Nephroid Carcinoma" OR „Carcinoma\$, Nephroid" OR „Nephroid Carcinomas" OR „Renal Cell Carcinoma" OR „Chromophobe Renal Cell Carcinoma" OR „Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma" OR „Papillary Renal Cell Carcinoma" OR „Renal Cell Carcinoma, Papillary" OR „Chromophil Renal Cell Carcinoma" OR „Clear Cell Renal Cell Carcinoma" OR „Grawitz Tumor" OR „Tumor, Grawitz" OR „Clear Cell Renal Carcinoma" OR „Carcinoma\$, Hypernephroid" OR „Hypernephroid Carcinoma\$" OR Hypernephroma\$ OR „Collecting Duct Carcinoma\$ (Kidney)" OR „Carcinoma\$, Collecting Duct (Kidney)" OR „Collecting Duct Carcinoma of the Kidney" OR „Renal Collecting Duct Carcinoma" OR „Collecting Duct Carcinoma\$" OR „Carcinoma\$, Collecting Duct")) OR ("Carcinoma, Renal Cell"[Mesh])) AND (((("pazopan b" [Supplementary Concept]) OR ((GW\$786034B OR GW\$780604 OR Votrient OR pazopanib))) OR ((("pazopanib" [Supplementary Concept]) OR ((GW\$786034B OR GW\$780604 OR Votrient OR pazopanib)))))) AND (((("pembrolizumab" [Supplementary Concept]) OR ((SCH-900475 OR Keytruda OR MK-3475 OR lambrolizumab OR pembrolizumab))))))	6

**Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania 06.05.2020)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	("carcinoma, chromophobe cell kidney" or "carcinoma, renal cell" or "chromophobe cell kidney carcinoma" or "chromophobe renal cell carcinoma" or "clear cell renal cell carcinoma" or "kidney cell carcinoma").af.	8159
2	exp renal cell carcinoma/	11337
3	1 or 2	17518
4	exp pazopan b/	7691
5	("armalaOR gw 786034\$" or "gw786034\$" or gw786034b or gw786034x or "pazopanib hydrochloride" or "sb 710468\$" or sb710468 or sb710468a or votrient).af.	619
6	4 or 5	7702
7	exp pembrolizumab/	14257
8	(keytruda or lambrolizumab or "mk 3475" or mk3475 or "sch 900475" or sch900475 or pembrolizumab).af.	15070
9	7 or 8	15070
10	3 and 6 and 9	89

**Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania 06.05.2020)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Renal Cell] explode all trees	910
#2	renal cell carcinoma	3394
#3	#1 OR #2	3394
#4	pazopanib OR votrient	509
#5	pembrolizumab OR keytruda	1340
#6	#3 and #4 and #5	6