



# Pembrolizumab (Keytruda<sup>®</sup>) w adjuwan- towym leczeniu raka nerki

Analiza problemu decyzyjnego

## Autorzy

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[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](mailto:kontakt@healthquest.pl)  
<http://www.healthquest.pl>

## Konflikt interesów

Opracowanie zamówione i sfinansowane przez MSD Polska Sp. z o.o., ul. Chłodna 51, 00-867 Warszawa

# Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów .....	3
Streszczenie .....	5
Cel analizy .....	7
<b>1 Problem zdrowotny .....</b>	<b>8</b>
1.1 Definicja problemu zdrowotnego .....	8
<b>2 Etiologia i patogenezę .....</b>	<b>9</b>
<b>3 Klasyfikacja .....</b>	<b>10</b>
<b>4 Rozpoznanie .....</b>	<b>13</b>
4.1 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie .....	14
4.2 Epidemiologia i obciążenie chorobą .....	16
<b>5 Aktualne postępowanie medyczne .....</b>	<b>21</b>
<b>6 Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....</b>	<b>24</b>
6.1 Podsumowanie wytycznych .....	33
<b>7 Schemat PICOS .....</b>	<b>35</b>
7.1 Określenie liczebności populacji docelowej .....	35
7.2 Interwencja .....	37
7.2.1 Charakterystyka interwencji .....	37
7.2.2 Przeciwwskazania .....	40
7.2.3 Przedawkowanie .....	40
<b>8 Status refundacyjny w Polsce i w innych krajach .....</b>	<b>52</b>
8.2 Komparator .....	61
8.2.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów .....	62
8.3 Efekty zdrowotne .....	62
8.4 Rodzaj i jakość dowodów .....	63
<b>9 Podsumowanie .....</b>	<b>65</b>
<b>Aneks 1. Klasy zaleceń oraz poziomy wiarygodności danych .....</b>	<b>66</b>
<b>Aneks 2. Ankieta .....</b>	<b>67</b>
<b>Aneks 3. Program lekowy .....</b>	<b>74</b>
Spis rysunków .....	79
Spis tabel .....	80
Bibliografia .....	81

# Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BHD	zespół Birt - Hogga - Dube'a
CA	Krioablacja, ang. <i>cryoablation</i>
ccRCC	jasnokomórkowy rak nerkowokomórkowy (ang. <i>clear cell renal cell carcinoma</i> )
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
chRCC	chromofobny rak nerkowokomórkowy (ang. <i>chromophobe renal cell carcinoma</i> )
CR	całkowita odpowiedź na leczenie (ang. <i>complete response</i> )
CRu	niepotwierdzona całkowita odpowiedź na leczenie (ang. <i>unconfirmed complete response</i> )
DFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>disease-free survival</i> )
DOR	czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>median duration of response</i> )
EAU	<i>European Association of Urology</i>
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> )
FDA	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i> )
FR	czas do uzyskania pierwszej odpowiedzi na leczenie (ang. <i>median time to first response</i> )
GIST	nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (ang. <i>gastrointestinal stromal tumour</i> )
HIF	czynnik aktywowany niedotlenieniem (ang. <i>hypoxia inducible factor</i> )
HSCT	przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>Haematopoietic Stem Cell Transplant</i> )
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )
IMDC	<i>The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium</i>
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MRCC	rak nerkowokomórkowy z przerzutami (ang. <i>metastatic renal cell carcinoma</i> )
MSKCC	<i>Memorial Sloan-Kettering Cancer Center</i>
MZ	Minister Zdrowia lub Ministerstwo Zdrowia
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OR	obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. <i>objective response</i> )
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> )
PD	progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i> )
PFS	przeżycie bez progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i> )
PICOS	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badanie (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i> )

pNET	nowotwory neuroendokryne trzustki (ang. <i>pancreatic neuroendocrine tumors</i> )
PR	częściowa odpowiedź na leczenie (ang. <i>partial response</i> )
pRCC	brodawkowy rak nerkowokomórkowy (ang. <i>papillary renal cell carcinoma</i> )
PROs	samoocena wyników leczenia przez pacjentów (ang. <i>patient-reported outcomes</i> )
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RCC	rak nerkowokomórkowy (ang. <i>renal cell carcinoma</i> )
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
RFA	Ablacja prądem o częstotliwości radiowej (ang. <i>radiofrequency ablation</i> )
■	■
SD	stabilna choroba (ang. <i>stable disease</i> )
STS	mięsak tkanek miękkich (ang. <i>soft tissue sarcoma</i> )
TK	tomografia komputerowa
TNM	guz, węzeł chłonny, przerzuty (ang. <i>tumor, node, metastasis</i> )
TTP	czas do progresji (ang. <i>time to progression</i> )
TTR	czas do odpowiedzi (ang. <i>median time to response</i> )
USG	ultrasonografia
VEGF	śródbłonkowo-naczyniowy czynnik wzrostu (ang. <i>vascular endothelial growth factor</i> ),
VHL	gen von Hippel-Lindau
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )

# Streszczenie

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych pembrolizumabu (Keytruda®) w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym po zabiegu nefrektomii) u dorosłych pacjentów z rakiem nerki.

Rak nerkowokomórkowy, (RCC, ICD-10: C64 – nowotwór złośliwy nerki z wyjątkiem miedniczki nerkowej) to trzeci pod względem zachorowalności nowotwór złośliwy układu narządów moczowo-płciowych. W większości przypadków rozwija się z nabłonka cewek krętych bliższych, a bardzo rzadko z innych struktur nerki. Wyróżnia się 3 główne typy histologiczne raka nerki, które obejmują największy odsetek wśród wszystkich przypadków RCC: typ jasnokomórkowy, typ brodawkowy, typ chromofobny.

Wielkość populacji szacowano korzystając z danych KRN o liczbie dorosłych nowo diagnozowanych osób z rakiem nerki. Dane dotyczące subpopulacji pacjentów z jasnokomórkową komponentą oraz z rakiem pierwotnie rozsianym oraz bez pierwotnego rozsiewu zaczerpnięto z literatury oraz walidowano w ankiecie eksperckiej oraz na podstawie danych uzyskanych w czasie panelu ekspertów. Udział pacjentów z pośrednim-wysokim lub wysokim ryzykiem wznowy raka oraz pacjentów w stadium M1NED przyjęto na podstawie ankiety eksperckiej oraz na podstawie danych uzyskanych w czasie panelu ekspertów.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie w Polsce nie jest finansowany żaden lek w leczeniu adjuwantowym jasnokomórkowego raka nerki.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi, z kolei w przypadku braku technologii opcjonalnych – z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednim dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu. W związku z powyższym nie ma w Polsce leku, który mógłby stanowić komparator dla pembrolizumabu. Dlatego też biorąc pod uwagę Rozporządzenie MZ z 2021 roku, głównym komparatorem dla pembrolizumabu w praktyce klinicznej jest placebo.

Leczenie pembrolizumabem w terapii adjuwantowej wymieniane jest w najnowszych wytycznych *European Society for Medical Oncology*, jako zalecane leczenie w przypadku pośrednio-wysokiego lub wysokiego ryzyka nawrotu choroby po nefrektomii. *European Association of Urology* zaleca leczenie pembrolizumabem w terapii adjuwantowej u pacjentów z ccRR, u których istnieje pośrednio-wysokie oraz wysokie ryzyko nawrotu, a także w populacji M1 NED. Również wytyczne *National Comprehensive Cancer Network* zalecają pembrolizumab w leczeniu uzupełniającym w ciągu roku po zabiegu nefrektomii. Natomiast *National Cancer Institute* zaleca stosowanie pembrolizumabu w leczeniu adjuwantowym po zabiegu nefrektomii w II oraz III stadium.

Aktualnie pembrolizumab w Polsce refundowany jest w ramach dwóch programów lekowych:

- B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”,
- B.59 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”.

W zgodzie z treścią proponowanego programu lekowego, definiującego wnioskowane wskazanie refundacyjne, analiza zawiera wyniki uzyskane w populacji pacjentów o pośrednio-wysokim lub wysokim ryzyku wznowy raka nerki lub pacjentów w stadium M1 NED raka nerki.

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) obejmuje:

- (P) populację docelową, którą stanowią dorośli pacjenci po zabiegu nefrektomii z jasnokomórkowym rakiem nerki z pośrednio-wysokim lub wysokim ryzykiem nawrotu lub pacjenci w stadium M1 NED (zdefiniowanym na podstawie klasyfikacji TNM oraz klasyfikacji Fuhrmana), u których wcześniej nie stosowanego leczenia systemowego lub radioterapii z powodu raka nerki;
- (I) wnioskowaną interwencję, którą stanowi terapia pembrolizumabem w dawce 200 mg co 3 tygodnie;
- (C) komparator, który stanowi placebo;
- (O) efekty zdrowotne, które obejmują:

- z zakresu skuteczności: przeżycie wolne od choroby, przeżycie całkowite, jakość życia,
- z zakresu bezpieczeństwa: zdarzenie niepożądane, poważne zdarzenie niepożądane, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, przerwanie leczenia z powodu występowania zdarzeń niepożądanych, zgon z dowolnej przyczyny, zgon z powodu występowania zdarzeń niepożądanych;
- (S) typ badań, tj.
  - w zakresie analizy skuteczności eksperymentalnej – randomizowane kontrolowane badania kliniczne,
  - w zakresie analizy skuteczności praktycznej – badania pragmatyczne z randomizacją, badania obserwacyjne oraz badania opisowe,
  - w zakresie analizy bezpieczeństwa – kontrolowane badania kliniczne z randomizacją, badania pragmatyczne z randomizacją, kliniczne badania kontrolne bez randomizacji, badania jednoramienne, badania obserwacyjne lub opisowe.

# Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych pembrolizumabu (Keytruda®) w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym po zabiegu nefrektomii) u dorosłych pacjentów z rakiem nerki.

Definiowanie problemu decyzyjnego obejmuje opis zagadnień kontekstu klinicznego zastosowania pembrolizumabu w docelowej populacji chorych według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) uwzględniającego:

- populację, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencję (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O)
- rodzaj badań klinicznych (S) [AOTMiT 2016].

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 analizowanej technologii i komparatorów w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*);
- prezentację analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentację efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegiem, istotnych z perspektywy chorego;
- prezentację aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych (m.in. uzasadnienie grupy limitowej i ceny);
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICOS.



# 1 Problem zdrowotny

## 1.1 Definicja problemu zdrowotnego

Rak nerkowokomórkowy, (RCC, ang. *renal cell carcinoma*, ICD-10: C64 – nowotwór złośliwy nerki z wyjątkiem miedniczki nerkowej) to trzeci pod względem zachorowalności nowotwór złośliwy układu narządów moczowo-płciowych. W większości przypadków rozwija się z nabłonka cewek krętych bliższych, a bardzo rzadko z innych struktur nerki [Szczekliki 2021].

Poszczególne podtypy raka nerki rozpoznawane są na podstawie badania mikroskopowego (histopatologicznego) i wiążą się z odmiennym przebiegiem klinicznym oraz różną wrażliwością na terapie onkologiczne [KRN]. Wyróżnia się 3 główne typy histologiczne raka nerki, które obejmują największy odsetek wśród wszystkich przypadków RCC:

- typ jasnokomórkowy (ccRCC, ang. *clear cell renal cell carcinoma*);
- typ brodawkowaty (pRCC, ang. *papillary renal cell carcinoma*);
- typ chromofobny (chRCC, ang. *chromophobe renal cell carcinoma*).

Rzadsze (<1%) typy RCC obejmują raka z kanalików zbiorczych i raka rdzeniastego. Różnicowanie mięsakowate nie stanowi odrębnego typu histologicznego, ale może towarzyszyć wymienionym rodzajom RCC. Stopień złośliwości raka nerki ocenia się zgodnie z powszechnie przyjętą klasyfikacją według Fuhrman [PTOK 2021].

## 2 Etiologia i patogeneza

Przeważającą większość RCC stanowią raki sporadyczne – tylko około 5% jest uwarunkowanych genetycznie jako składnik dziedzicznych zespołów (m.in. zespołu von Hippel-Lindau, zespołu dziedzicznego brodawkowego RCC). W przypadkach takich zachorowania występują wówczas zwykle w młodym wieku i dotyczą wielu osób w rodzinie. Przynajmniej połowa sporadycznych raków jasnokomórkowych wykazuje inaktywację supresorowego genu VHL (von Hippel-Lindau), co stymuluje procesy angiogenezy [Szczeklik 2021, KRN, PTOK 2021].

Najważniejszymi czynnikami etiopatogenetycznymi związanymi z trybem życia są:

- palenie tytoniu – okazało się czynnikiem związanym z wyższą częstością zachorowania na raka nerki u obu płci, z wyraźnie zaznaczonym efektem ilości wypalanych papierosów i długości trwania nałogu. Szacuje się, że około 30% nowotworów nerki u mężczyzn i około 24% u kobiet ma związek z paleniem tytoniu,
- otyłość – szczególnie u kobiet,
- nadciśnienie tętnicze oraz stosowanie dużej ilości popularnych leków przeciwbólowych zawierających fenacetynę,
- narażenia zawodowe (wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne, trichloroetylen, perchloroetylen, kadm, azbest),
- nabyta torbielowatość nerek u chorych leczonych dializami z powodu schyłkowej niewydolności nerek,
- napromienianie miednicy [Szczeklik 2021, KRN, PTOK 2021].

### 3 Klasyfikacja

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) wyróżnia 3 główne typy histologiczne raka nerki [PTOK 2021]:

- typ jasnokomórkowy (ccRCC) stanowiący około 80% przypadków;
- typ brodawkowy (pRCC) stanowiący około 10-15% przypadków i obejmujący dwa podtypy: podtyp 1 oraz podtyp 2 charakteryzujący się gorszym rokowaniem;
- typ chromofobny (chRCC) stanowiący około 4-5% przypadków.

Jasnokomórkowy RCC jest dobrze opisanym typem histologicznym. Często stwierdza się utratę chromosomu 3p i mutację genu von Hippel-Lindau (VHL) na chromosomie 3p25. Najczęściej dotyczy mężczyzn w wieku 60-70 lat. Większość ccRCC powstaje sporadycznie. Tylko 2-4% przypadków stanowiących część zespołu dziedzicznego raka. Ogólnie ccRCC ma gorsze rokowanie w porównaniu z pRCC i chRCC [EAU 2022, Zhou 2013].

Brodawkowaty RCC jest drugim najczęściej spotykanym typem RCC. Podobnie jak guz jasnokomórkowy, najczęściej dotyczy mężczyzn w wieku 60-70 lat, lecz jest mniej agresywny, z 5-letnim współczynnikiem przeżycia wynoszącym od 80% do 85%. Większość guzów występuje sporadycznie, ale niektóre mogą rozwijać się u członków rodzin z dziedzicznym pRCC. Ten typ tradycyjnie dzieli się na dwa podtypy: pRCC typu I i II, które są klinicznie i biologicznie odrębne. pRCC typu I jest związany z aktywacją mutacji linii zarodkowej MET, a pRCC typu II jest związany z aktywacją szlaku NRF2-ARE z co najmniej trzema podtypami. Brodawkowaty RCC typu I jest bardziej powszechny i ogólnie uważa się, że ma lepsze rokowanie niż pRCC typu II [EAU 2022, Zhou 2013].

Utrata chromosomów Y, 1, 2, 6, 10, 13, 17 i 21 to typowe zmiany genetyczne związane z typem chromofobnym. Rokowanie jest stosunkowo dobre, z wysokim pięcioletnim okresem przeżycia bez nawrotów. Większość przypadków pojawia się sporadycznie, podczas gdy niektóre przypadki rodzinne są związane z zespołem Birt - Hogga - Dube'a (BHD) [EAU 2022, Zhou 2013].

Pozostałe nowotwory stanowią różne rzadkie, sporadyczne i rodzinne guzy, niektóre dopiero niedawno opisane, a także grupa niesklasyfikowanych guzów [EAU 2022].

Przez ostatnie dekady zaproponowano różne klasyfikacje dla raka jasnokomórkowego oparte na cechach morfologicznych. Spośród nich system oceny Fuhrmana, opublikowany w 1982 roku zyskał szerokie zastosowanie w praktyce patologicznej. System ten okazał się być niezależnym predyktorem przeżycia, uznanym za optymalny do przewidywania wyniku, dlatego też został włączony do większości algorytmów prognostycznych [Quayyum 2013].

Opisywany system klasyfikacji opiera się na ocenie podobieństwa jądra komórki nowotworowej do jądra zdrowej komórki wyrażonej w czterostopniowej skali (ocena od 1 do 4). Rak nerki stopnia 1 charakteryzuje się jądrem komórkowym bardzo podobnym do jądra zdrowej komórki. Nowotwory te zazwyczaj rosną powoli i powoli rozprzestrzeniają się do innych części ciała, a rokowania są dobre. Wraz z wzrostem oceny w skali Fuhrmana, rokowania są gorsze [KCA 2010].

Skala Fuhrmana została przedstawiona w poniższej tabeli [Zhou 2013].

**Tab. 1. Skala Furmana.**

Stopień	Wielkość jąder	Kształt jąder komórkowych	Chromatyna	Jąderko
1	<10 µm	Okrągły	Gęsta	Bardzo małe
2	10-15 µm	Nieregularny	Drobnoziarnista	Małe, niewidoczne przy 10-cio krotnym powiększeniu
3	15-20 µm	Nieregularny	Gruboziarnista	Wyraźne, niewidoczne przy 10-cio krotnym powiększeniu
4	>20 µm	Często wielopłatowy	Otwarta	Makrojąderko

µm – mikrometr

Źródło: Zhou 2013

W stosunku do raka nerki stosowana jest klasyczna klasyfikacja zaawansowania nowotworów TNM (*Tumor*, czyli guz, *Node*, czyli węzeł chłonny, *Metastasis*, czyli przerzuty) [KRN]. Obowiązująca wersja klasyfikacji TNM została przedstawiona w poniższej tabeli [PTOK 2021].

**Tab. 2. Klasyfikacja zaawansowanego raka nerki wg systemu TNM.**

Cecha	Charakterystyka
<b>T</b>	<b>Guz pierwotny</b>
Tx	Nie można ocenić guza pierwotnego.
T0	Nie stwierdza się 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 z zajęciem dużych naczyń żylnych, z przerzutami do nadnercza lub naciekający tkanki okołonerkowe, z wyjątkiem naciekania nadnercza po stronie zajętej nerki, jednocześnie nie przekracza powięzi Geroty.
T3a	Nowotwór z makroskopowo stwierdzanym zajęciem światła żyły nerkowej lub jej dopływów segmentarnych (zawierających w ścianie mięśniówkę) lub naciekający tkankę tłuszczową okołonerkową albo wnęki, 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 ścianę żyły głównej dolnej.
T4	Guz przekracza powięź Geroty (w tym naciekanie przez ciągłość nadnercza po stronie guza).
<b>N</b>	<b>Regionalne węzły chłonne</b>
Nx	Nie można ocenić okolicznych węzłów chłonnych.
N0	Nie stwierdza się przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych.
N1	Przerzut lub przerzuty w węzle chłonnym.
<b>M</b>	<b>Przerzuty odległe</b>
M0	Nie stwierdza się przerzutów odległych

Cecha	Charakterystyka
M1	Obecny przerzut odległy

*Źródło: PTOK 2021*

Stopnie zaawansowania klinicznego TNM raka nerkowokomórkowego przedstawiono w poniższej tabeli [PTOK 2021].

**Tab. 3. Stopnie zaawansowania klinicznego TNM raka nerkowokomórkowego.**

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

*Źródło: PTOK 2021*

## 4 Rozpoznanie

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 (TK) jamy brzusznej wykonywanych z innych przyczyn. Klasyczną triadę Virchowa – ból w okolicy lędźwiowej, krwimocz i wyczuwalny palpacyjnie guz – stwierdza się rzadko, a ich wystąpienie świadczy o dużym zaawansowaniu lub agresywnym przebiegu choroby (6-10%) [PTOK 2021, EAU 2022].

W badaniu fizykalnym objawy wskazujące na RCC to: wyczuwalna masa w brzuchu, powiększenie węzłów chłonnych szyjnych oraz obustronne obrzęki kończyn dolnych, które sugerują zajęcie żył [EAU 2022].

Badania laboratoryjne przydane w diagnostyce RCC to: poziom kreatyniny w osoczu, wskaźnik filtracji kłębuszkowej, morfologia, stopień sedymentacji erytrocytów, ALT, AST, poziom dehydrogenazy mleczanowej, skorygowana wartość wapnia w surowicy, koagulacja jak i badanie ogólne moczu [EAU 2022].

Przeprowadzenie biopsji przed leczeniem operacyjnym nie jest konieczne, jednak badanie to należy wykonać w momencie odstąpienia od zabiegu, o ile planuje się leczenie systemowe. Mając na uwadze, że u około 25% chorych na raka nerki występować będzie rozsiew choroby, to w momencie rozpoznania RCC bezwzględnie wymagane jest przeprowadzenie usystematyzowanej oceny zaawansowania. W przypadku decyzji o biopsji preferowana jest biopsja gruboigłowa [PTOK 2021].

Rozpoznanie raka nerki i jego umiejscowienia odbywa się najczęściej podczas rutynowych badań ultrasonograficznych, podczas których możliwe jest wykrycie małych zmian, już powyżej 0,5 cm. Badanie to pozwala również na różnicowanie zmian litych od torbieli prostych i wielokomorowych. Na dokładniejszą ocenę położenia guza i stanu zaawansowania procesu nowotworowego pozwala tomografia komputerowa. Opcjonalnym, choć coraz rzadziej wykorzystywanym, badaniem jest w tym przypadku również angiografia, uwidaczniająca patologiczne unaczynienie w rejonie zmiany, oraz urografia. Zastosowanie rezonansu magnetycznego ogranicza się do potwierdzenia wątpliwości diagnostycznych. Ostateczne rozpoznanie typu nowotworu przynosi jednak zawsze badanie histopatologiczne pobranej od pacjenta tkanki. Należy pamiętać, że klasyfikacja raka nerki jest bardzo ważna, ponieważ odmienne typy nowotworu cechują się znacząco różnym przebiegiem klinicznym i rokowaniem. Jest ona jednak trudna ze względu na wiele wspólnych cech budowy mikroskopowej. Tu pomocna może być ocena poziomu markerów nowotworowych, która jest niewątpliwie cennym narzędziem mogącym pomóc w diagnostyce raka nerki [Badowska-Kozakiewicz 2013].

W 60-70% rozpoznawanych RCC, zmiana jest ograniczona do nerki. W 10-15% przypadków występują regionalne przerzuty do okolicznych węzłów chłonnych i naciekanie narządów sąsiednich np. nadnercza, a w 20-25% można zaobserwować przerzuty odległe, najczęściej do płuc, kości, mózgu lub wątroby. W rozpoznaniu RCC pomocne mogą być również badania krwi. Niedokrwistość występuje u 30-80% chorych, u 5-20% chorych we krwi występuje zwiększona aktywność enzymów wątrobowych i fosfatazy zasadowej, bez związku z obecnością przerzutów w wątrobie, natomiast u 5-15% pacjentów, w wyniku produkcji przez komórki nowotworowe substancji pobudzających osteoklasty, można zdiagnozować hiperkalcemię. Rzadko, bo u około 1-5% chorych, stwierdza się czerwienicę, która

spowodowana jest stałą nadmierną produkcją erytropoetyny przez komórki rakowe [Szczeklik 2021].

Wśród dodatkowych badań, które są wymagane w określonych sytuacjach klinicznych wyróżniamy między innymi badania obrazowe kości – w przypadku podejrzenia rozsiewu do kości, scyntyografię nerek – przy obniżonym GFR lub przy konieczności oceny aktywnego mięszu nerek, czy np. badania genetyczne – w przypadku występowania zespołu genetycznego [PTOK 2021].

## 4.1 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Na rokowanie u chorych na RCC wpływają czynniki:

- anatomiczne (uwzględniane w ocenie stopnia zaawansowania wg systemu TNM);
- histologiczne (stopień złośliwości wg Fuhrman, podtyp raka, różnicowanie mięsakowate, martwica nowotworu oraz naciekanie układu kanalików zbiorczych);
- kliniczne (stan ogólny chorego, obecność miejscowych objawów klinicznych, wyniszczenie, niedokrwistość i liczba płytek krwi);
- molekularne (m.in. anhydraza węglanowa IX, śródbłonkowo-naczyniowy czynnik wzrostu (VEGF, ang. *vascular endothelial growth factor*), czynnik aktywowany niedotlenieniem (HIF, ang. *hypoxia inducible factor*) nie mają na razie znaczenia praktycznego) [PTOK 2021].

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 powyżej górnej granicy normy;
- stężenie hemoglobiny poniżej dolnej granicy normy;
- skorygowane stężenie wapnia powyżej górnej granicy normy;
- czas od pierwotnego rozpoznania krótszy niż 12 miesięcy [PTOK 2021].

Skorygowane stężenie wapnia oblicza się według wzoru:

$$\text{Skorygowane stężenie Ca} = \text{całkowite stężenie Ca} - 0,707 \times (\text{stężenie albumin} - 3,4).$$

Nowszy model prognostyczny opracowany przez *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium* (IMDC) opracowany został w czasach już po wprowadzeniu terapii celowanych przeciwko receptorowi dla czynnika wzrostu śródbłonka naczyń. Uwzględnia on czynniki kliniczne i biologiczne oraz pozwala podzielić chorych na trzy grupy prognostyczne. Do czynników tych należą:

- stan sprawności poniżej 80% w skali Karnofsky’ego;
- czas od rozpoznania do rozpoczęcia leczenia <1 rok;

- stężenie hemoglobiny poniżej dolnej granicy normy;
- poziom skorygowanego stężenia wapnia powyżej górnej granicy normy;
- liczba neutrofilów powyżej górnej granicy normy;
- liczba płytek powyżej górnej granicy normy [PTOK 2021].

W tabeli poniżej przedstawiono kategorie prognostyczne według MSKCC i IMDC [PTOK 2021].

**Tab. 4. Modele prognostyczne wg MSKCC i IMDC.**

Kategoria rokownicza	Liczba czynników	Częstość występowania, %	Mediana czasu progresji, mies.	Mediana czasu przeżycia całkowitego, mies.
<b>MSKCC</b>				
Korzystna	0	18%	8	30
Pośrednia	1-2	62%	5	14
Niekorzystna	≥3	20%	2,5	5
<b>IMDC</b>				
Korzystna	0	b.d.	b.d.	43
Pośrednia	1-2	b.d.	b.d.	23
Niekorzystna	≥3	b.d.	b.d.	8

b.d. – brak danych; IMDC – *The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*; MSKCC – *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*.

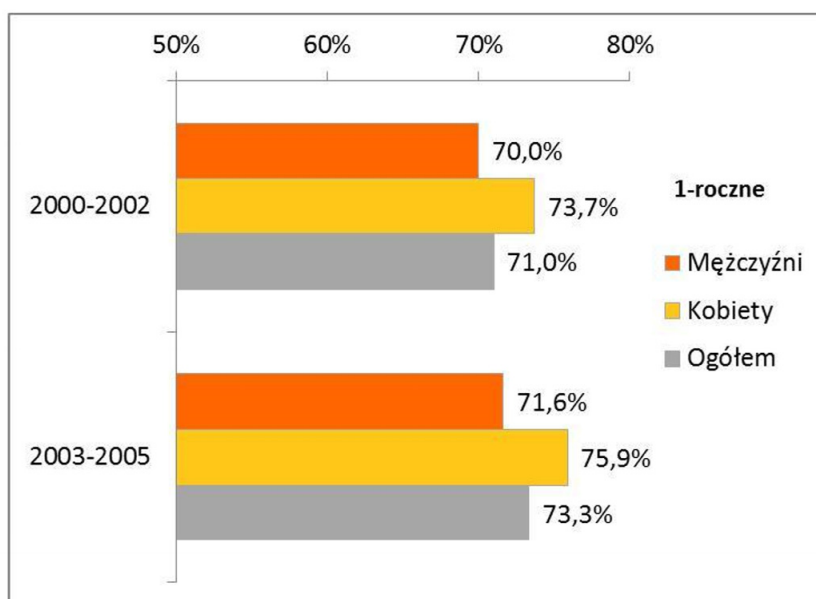
Źródło: PTOK 2021, PTOK 2013, Kamzol

Zgodnie z zintegrowanym systemem oceny ryzyka w raku nerkowokomórkowym (UISS for RCC), rokowanie zależne jest od zaawansowania nowotworu i obecności przerzutów. Przy chorobie zlokalizowanej, przy niskim ryzyku odsetek przeżyć 5-letnich wynosi 91,1%, dla pośredniego ryzyka – 80,4%, a wysokiego – 54,7%. Dla choroby przerzutowej, przy niskim ryzyku, odsetek przeżyć 5-letnich wynosi 32%, dla ryzyka pośredniego – 19,5%, a dla wysokiego – 0% [PTOK 2021].

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), wśród pacjentów, u których zdiagnozowano nowotwory nerki w latach 2000-2002 1-roczone wskaźniki przeżyć wynosiły 70,0% u mężczyzn i 73,7% u kobiet. W latach 2003-2005 wskaźnik przeżyć 1-roczych uległ nieznacznej poprawie: wśród mężczyzn do 71,6%, wśród kobiet do 75,9% (por. Rys. 1).

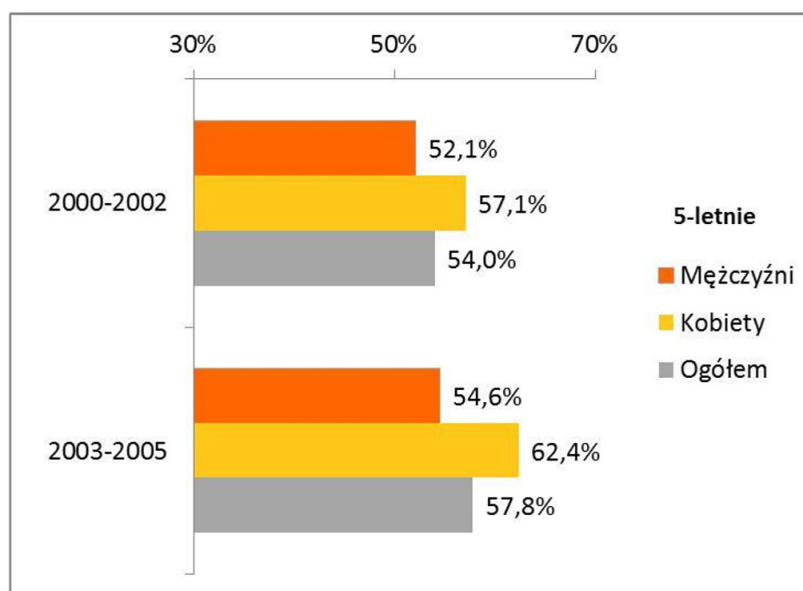


**Rys. 1. Wskaźnik 1-rocznych przeżyć względnych u chorych na nowotwory nerki w Polsce [KRN].**



Przeżycia 5-letnie wśród pacjentów z nowotworami nerki w ciągu pierwszej dekady XXI nieznacznie wzrosły: u mężczyzn z 52,1% do 54,6%, natomiast u kobiet z 57,1% do 62,4% (por. Rys. 2).

**Rys. 2. Wskaźnik 5-letnich przeżyć względnych u chorych na nowotwory nerki w Polsce [KRN].**



## 4.2 Epidemiologia i obciążenie chorobą

### Epidemiologia

Rak nerkowokomórkowy stanowi 5% nowotworów złośliwych u mężczyzn i 3% u kobiet. Jego największą częstość odnotowuje się w Europie Zachodniej i w Stanach Zjednoczonych. W ciągu dwóch ostatnich dekad zaobserwowano rocznie 2% wzrost częstości występowania RCC zarówno na świecie jak i w Europie. Rak nerkowokomórkowy jest najczęstszym typem

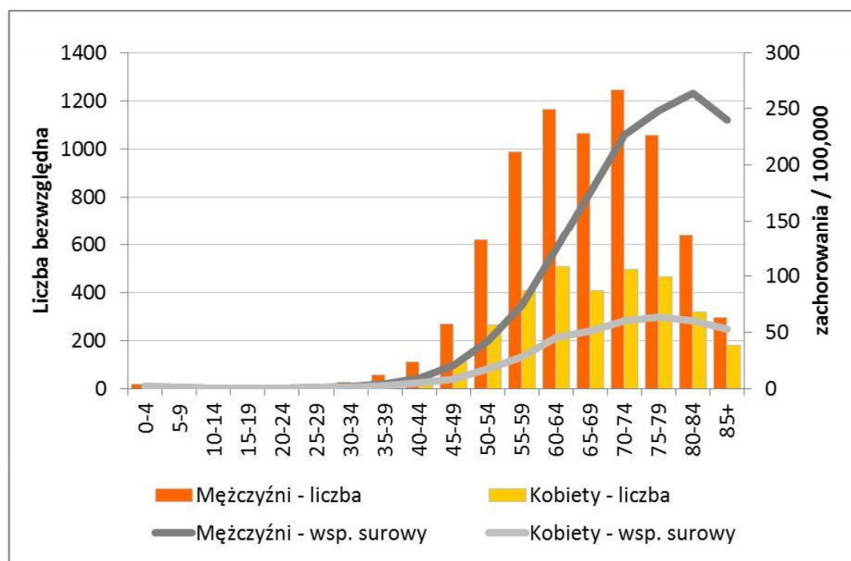
litego nowotworu (ok. 80% wszystkich nowotworów złośliwych nerki). Wśród chorych dominują mężczyźni, a szczyt zachorowań obserwuje się między 60 a 70 rokiem życia [PTOK 2021].

Przeważającą większość RCC stanowią raki sporadyczne – tylko około 2-3% jest uwarunkowanych genetycznie jako składnik dziedzicznych zespołów (m.in. zespołu von Hippel-Lindau, zespołu dziedzicznego brodawkowego RCC). W przypadkach takich zachorowania występują wówczas zwykle w młodym wieku i dotyczą wielu osób w rodzinie.

Według danych KRN w 2019 roku w Polsce odnotowano 5 241 nowych zachorowań (3 241 u mężczyzn i 2 000 u kobiet) na raka nerki oraz 2 451 zgonów (odpowiednio, 1 504 i 947) spowodowanych RCC.

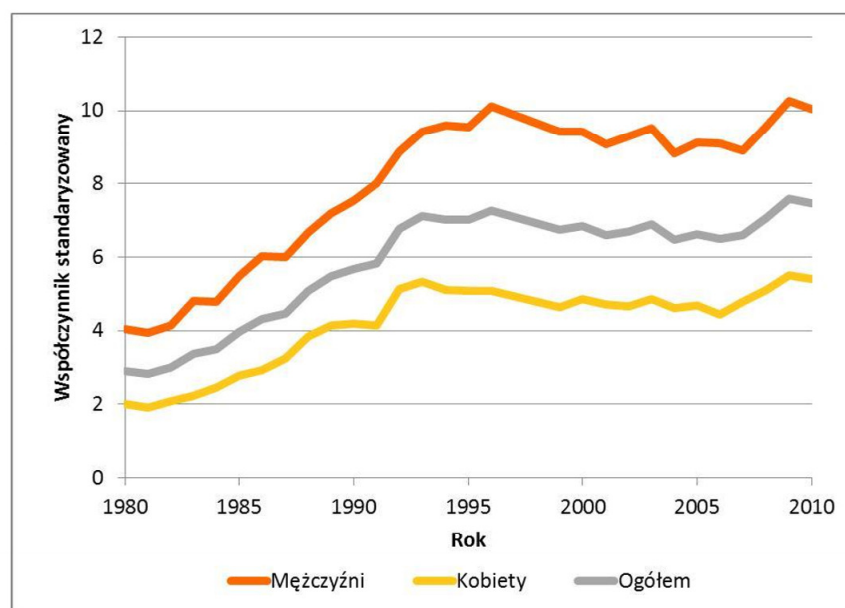
Nowotwory złośliwe nerki stanowią u mężczyzn około 4% zachorowań, u kobiet 3% zachorowań. Większość zachorowań na nowotwory złośliwe nerki występuje po 55 roku życia (80%), przy czym nowotwory nerki występują również u dzieci. Ryzyko zachorowania na raka nerki wzrasta z wiekiem, przy czym u mężczyzn jest około 2 razy wyższe niż u kobiet. Zarówno wśród mężczyzn, jak i wśród kobiet najwyższe ryzyko zachorowania odnotowuje się w ósmej dekadzie życia (odpowiednio,  $65/10^5$  i  $35/10^5$ ) [KRN].

**Rys. 3. Zachorowania na nowotwory nerki w Polsce w latach 2008-2010 w zależności od wieku [KRN].**



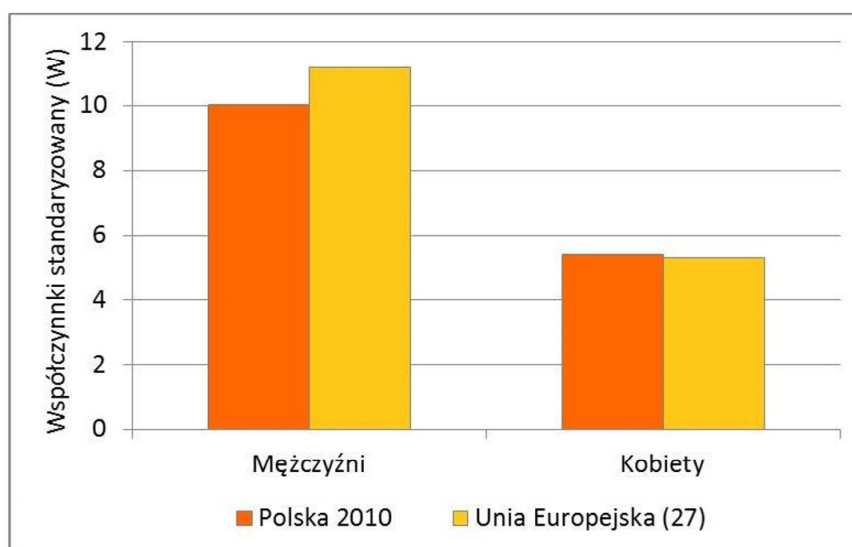
Zachorowalność na nowotwory złośliwe nerki u obu płci zwiększała się do połowy lat 90 XX. wieku, po czym nastąpiła stabilizacja zachorowalności na poziomie  $10/10^5$  u mężczyzn i  $5/10^5$  u kobiet [KRN] (por. Rys. 4).

Rys. 4. Trendy zachorowalności na nowotwory nerki w Polsce w latach 1980-2010 [KRN].



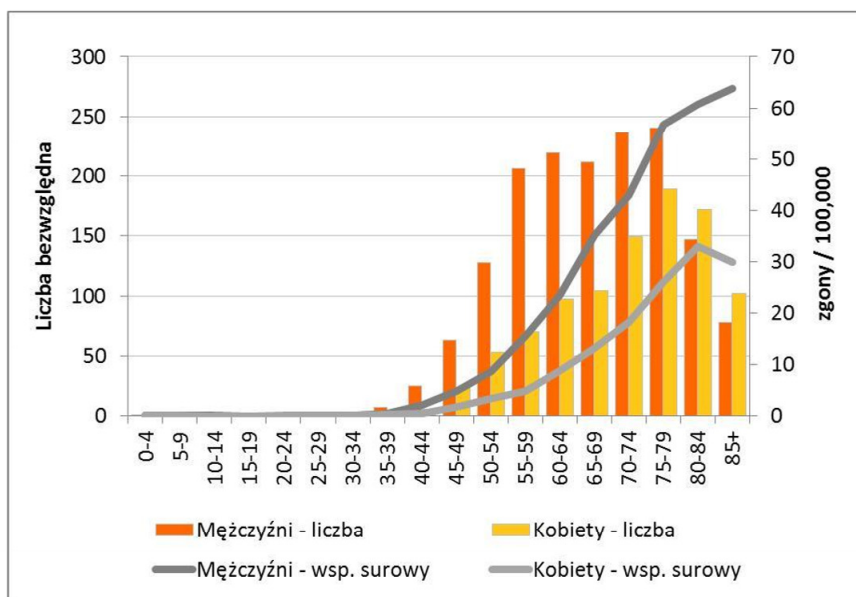
W 2010 roku w Polsce częstość zachorowań na nowotwory nerki u mężczyzn była niższa niż średnia dla krajów Unii Europejskiej (dane z 2009 roku), u kobiet pozostawała na podobnym poziomie [KRN] (por. Rys. 5).

Rys. 5. Porównanie zachorowalności na nowotwory złośliwe nerki w Polsce i w krajach Unii Europejskiej [KRN].



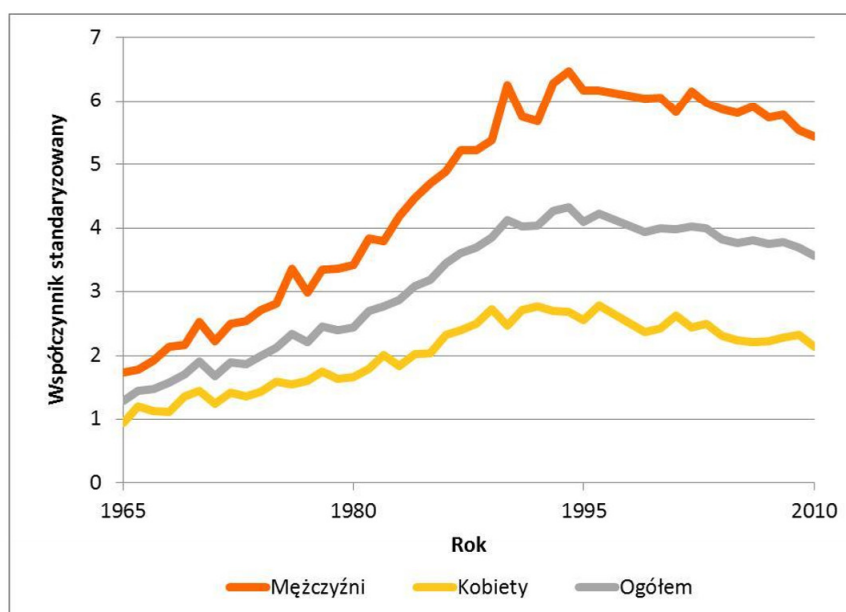
Nowotwory złośliwe nerki powodują u mężczyzn około 3% zgonów, u kobiet 2% zgonów nowotworowych. Większość zgonów z powodu nowotworów złośliwych nerki występuje po 50 roku życia (95%), przy czym około 60% zgonów u mężczyzn i 75% u kobiet odnotowano po 65 roku życia. Ryzyko zgonu z powodu tego nowotworu wzrasta wraz z wiekiem począwszy od szóstej dekady życia i najwyższe wartości osiąga po 80 roku życia (około  $60/10^5$  u mężczyzn i około  $30/10^5$  u kobiet) [KRN].

Rys. 6. Umieralność na nowotwory nerki w Polsce w latach 2008-2010 w zależności od wieku [KRN].



U obu płci wzrost umieralności utrzymywał się do połowy lat 90. XX. wieku, po czym nastąpiła nieznaczna tendencja malejąca [KRN].

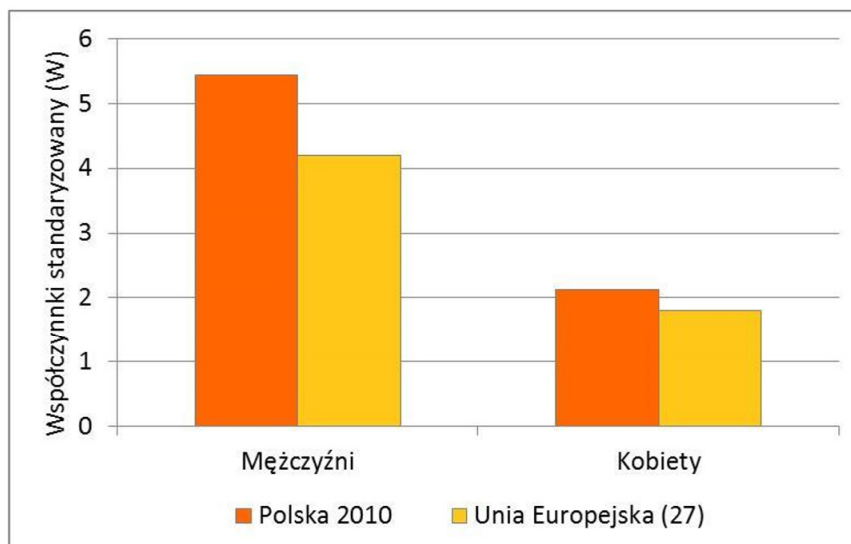
Rys. 7. Trendy umieralności na nowotwory nerki w Polsce w latach 1965-2010 [KRN].



U mężczyzn umieralność z powodu nowotworów nerki w najstarszej grupie wiekowej po długoletnim okresie wzrostu od około dekady ustabilizowała się na stałym poziomie (około 40/10<sup>5</sup>). Wśród mężczyzn w średnim wieku (45-64 lat) w latach 90. XX. wieku nastąpiło odwrócenie trendu i obecnie trwa spadek umieralności z powodu tego schorzenia. W populacji kobiet widoczne są analogiczne tendencje: po okresie wzrostu umieralności w najstarszej grupie wiekowej stabilizacja, wśród kobiet w średnim wieku spadek umieralności [KRN].

Umieralność z powodu nowotworów nerki w Polsce jest wśród mężczyzn wyższa niż przeciętna dla krajów Unii Europejskiej – w 2010 roku współczynnik umieralności był o około 25% wyższy niż średni dla krajów Unii Europejskiej (dane z 2009 roku). Wśród kobiet umieralność na raka nerki jest nieznacznie wyższa niż średnia dla Europy [KRN] (por. Rys. 8).

**Rys. 8. Porównanie umieralności na nowotwory nerki w Polsce i w krajach Unii Europejskiej (27) [KRN].**



W 2021 roku w zbiorczej analizie badań klinicznych, w której oceniano pacjentów z RCC, których poddano terapii adjuwantowej po zakończonej nefrektomii, oszacowano, że przeżycie 1-, 3-, 5- i 10-letnie wolne od choroby wyniosło odpowiednio 88,7%, 75,5%, 69,4% i 60,3%. Natomiast średnie przeżycie całkowite wynosiło 129 miesięcy, a przeżycie 1-, 5- i 10-letnie odpowiednio 96%, 76,5% i 51,6% [Marconi 2021].

### **Obciążenie chorobą**

Leczenie RCC generuje koszty pośrednie, w tym głównie koszty związane z niezdolnością do pracy. Zgodnie z danymi udostępnionymi przez ZUS, roczne koszty ponoszone z tytułu leczenia RCC w 2010 roku wyniosły około 42,9 mln zł i obejmowały:

- wydatki na renty z tytułu niezdolności do pracy wraz z dodatkami pielęgnacyjnymi,
- wydatki na renty socjalne,
- wydatki na czasową niezdolność do pracy z tytułu choroby własnej oraz zasiłki chorobowe,
- wydatki na świadczenia rehabilitacyjne,
- wydatki na rehabilitację leczniczą. [Zyśk 2013].

## 5 Aktualne postępowanie medyczne

Do metod postępowania u chorych na RCC zaliczamy:

- aktywny nadzór,
- metody ablacyjne,
- leczenie radykalne,
- nefrektomię,
- operację nerkooszczędzającą,
- embolizację,
- radioterapię,
- paliatywne leczenie chirurgiczne (wyłącznie w określonych sytuacjach),
- leczenie systemowe.

Chorzy w podeszłym wieku lub z chorobami współistniejącymi i niewielką zmianą nowotworową w obrębie nerki cechują się relatywnie niskim ryzykiem zgonu z powodu RCC w porównaniu z ryzykiem zgonu z innych przyczyn. W takich przypadkach wskazane jest zastosowanie aktywnego nadzoru polegającego na monitorowaniu choroby przy wykorzystaniu dostępnych badań obrazowych (USG, tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny). Aktywny nadzór należy odróżniać od bacznej obserwacji, czyli postępowania u chorych z przeciwwskazaniami do leczenia onkologicznego, u których diagnostyka obrazowa powinna być prowadzona jedynie w przypadku wskazań klinicznych [PTOK 2021].

Jedną z metody leczenia małych guzów nerek stanowi ablacja termiczna w postaci krioablacji (CA, ang. *cryoablation*) lub ablacji prądem o częstotliwości radiowej (RFA, ang. *radiofrequency ablation*). Zarówno CA jak i RFA może być wykonywana metodą przezskórną, jak i laparoskopową. Obie techniki nie wykazują różnic w odniesieniu zarówno do odsetka powikłań, jak i wyników onkologicznych, jednak dane dotyczące ich skuteczności pochodzą głównie z badań retrospektywnych i przeglądów systematycznych. Rekomenduje się ablację termiczną jako alternatywę dla częściowej nefrektomii u osób starszych i/lub obciążonych chorych z pojedynczymi guzami, z podkreśleniem, że należy wcześniej wykonać biopsję guza [PTOK 2021].

Leczenie radykalne jest możliwe w stadium I, II i III. Wykonuje się nefrektomię radykalną, usuwając nerkę z torebką tłuszczową, blaszkami powięzi nerkowej, nadnerczem i okolicznymi węzłami chłonnymi. U wybranych chorych, zależnie od decyzji lekarza, może być przeprowadzona operacja nerkooszczędzająca [Szczeklik 2021].

Leczenie chirurgiczne stanowi podstawową metodę postępowania u chorych na RCC. Tradycyjne i również współcześnie wykonywane są zabiegi usunięcia całej nerki (nefrektomie), zwłaszcza w sytuacji, gdy guz w nerce ma znaczne rozmiary. Gdy guzy nerki są niewielkie (do 7 cm średnicy), chirurg-urolog może zdecydować się na tzw. zabieg oszczędzający miąższ nerki (nefrony) i wyciąć guz (zabieg enukleacji) lub tylko część nerki z guzem (częściowa nefrektomia). [PTOK 2021, KRN].

Nefrektomia jest metodą umożliwiającą wyleczenie jedynie wtedy, gdy podczas operacji zostanie usunięty cały guz. Nefrektomia radykalna polega na doszczętnym usunięciu nerki

z guzem, torebką tłuszczową, blaszkami powięzi nerkowej, nadnerczem oraz regionalnymi węzłami chłonnymi. Operację przeprowadza się z dostępu przezotrzewnowego lub lędźwiowego, w zależności głównie od wielkości guza oraz możliwości szybkiego dotarcia do szypuły naczyniowej nerki. Dostęp przezotrzewnowy wybiera się zwykle, gdy czop nowotworowy dochodzi do żyły głównej dolnej lub prawego przedsionka serca. Wtedy dodatkowo wykonuje się trombektomię (tj. usunięcie czopu nowotworowego ze światła żyły), a w razie konieczności również rekonstrukcję żyły. Nefrektomię laparoskopową z dostępu lędźwiowego wykonuje się w przypadku mniejszych guzów nerki (<10 cm). W każdym przypadku usuwa się regionalne węzły chłonne, w celu określenia stopnia zaawansowania wg klasyfikacji TNM. Dla większości chorych z uogólnionym nowotworem nefrektomia ma znacznie paliatywne i wymagają oni zastosowania leczenia systemowego. Zabieg ten jest wskazany 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. Takie postępowanie może u części chorych wpłynąć na poprawę rokowania [PTOK 2021, PTOK 2013].

Operacja nerkooszczędzająca polega na usunięciu guza z marginesem zdrowych tkanek i pozostawieniu niezmięnionej części nerki. Operację taką można rozważyć jedynie u wybranych chorych, u których niewielki guz (<4 cm) znajduje się w obrębie górnego lub dolnego bieguna nerki bądź obwodowo w środkowej części nerki, albo jeżeli stwierdza się istotne wskazania do zachowania nerki (np. jedyna nerka, guzy obu nerek, istotne upośledzenie czynności drugiej nerki). Nefrektomia częściowa wykonywana metodą otwartą lub laparoskopowo w raku ograniczonym do narządu wiąże się z rokowaniem porównywalnym z nefrektomią radykalną. U chorych, których stan zdrowia nie pozwala na przeprowadzenie zabiegu operacyjnego, lub w przypadku chorych z krótkim przewidywalnym czasem przeżycia sugerowane są alternatywne metody leczenia RCC takie jak przezskórne techniki z kontrolą radiologiczną oraz techniki minimalne inwazyjne np. przezskórna ablacja z wykorzystaniem fal częstotliwości radiowej, krioablacja, ablacja z wykorzystaniem mikrofal, lasera czy ablacja zogniskowaną wiązką fal ultradźwiękowych o dużym natężeniu [PTOK 2021, PTOK 2013].

Embolizacja jest wykonywana w RCC jako zabieg u chorych niekwalifikujących się do leczenia operacyjnego lub z chorobą nieresekcyjną. Przed rutynową nefrektomią embolizacja nie przynosi korzyści. W większości przypadków po embolizacji przejściowo występują: ból w okolicy lędźwiowej, nudności, wymioty, wzrost temperatury ciała i ciśnienia tętniczego [PTOK 2021].

Radioterapia nie jest rutynowo zalecaną metodą leczenia, ponieważ raka nerkowokomórkowego uznaje się za nowotwór promieniooporny. Jednakże radioterapię stereotaktyczną można zalecić u chorych na RCC z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego [PTOK 2021].

Paliatywne leczenie chirurgiczne jest rozważane, gdy doszczętne usunięcie guza nie jest możliwe, a duży guz lub masywne przerzuty do węzłów chłonnych są przyczyną krwawienia (krwiomoczu) lub powikłań ze strony innych narządów [Szczeklik 2021].

Klasyczna chemioterapia jest nieskuteczna u zdecydowanej większości chorych. Nowe leki poprawiły rokowanie w zaawansowanej postaci RCC poprzez wydłużenie mediany czasu przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby. Leki takie jak inhibitory receptorowych kinaz tyrozynowych (kabozatynib, sunitynib, sorafenib, pazopanib i aksytynib), inhibitory kinazy serynowo-treoninowej mTOR (temsirolimus i ewerolimus), przeciwciało monoklonalne anty-VEGF (bewacyzumab) oraz inhibitory PD-1, stosowane są

w monoterapii lub w skojarzeniu, w zależności od typu histologicznego raka nerki oraz grupy ryzyka [Szczeklik 2021].

Obecnie nie istnieje żadna opcja terapeutyczna skierowana do pacjentów po nefrektomii, która zmniejszałaby ryzyko wznowy choroby. **Pembrolizumab jest pierwszą dedykowaną tej grupie chorych terapią uzupełniającą, która jest stosowana z intencją całkowitego wyleczenia.**



## 6 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono 28.04.2022 r. Przeszukano strony towarzystw naukowych i agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. Poniżej zestawiono odnalezione wytyczne i rekomendacje praktyki klinicznej dotyczące leczenia raka nerki wraz z terapią adjuwantową u pacjentów po nefrektomii:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) [PTOK 2021];
- *European Society for Medical Oncology* (ESMO) [ESMO 2021];
- *European Association of Urology* (EAU) [EAU 2022];
- *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) [NICE 2019];
- *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) [NCCN 2022];
- *National Cancer Institute* (NCI) [NCI 2022].

W Tab. 5 zestawiono najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych.

**Tab. 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.**

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
PTOK 2021	<ul style="list-style-type: none"> <li>• U chorych po radykalnym chirurgicznym usunięciu raka nerkowokomórkowego nie zaleca się systemowego leczenia uzupełniającego [I, A]</li> <li>• Leczenie bewacyzumabem w skojarzeniu z interferonem-<math>\alpha</math> nie poprawia czasu przeżycia całkowitego w porównaniu z samym interferonem-<math>\alpha</math> i nie jest postępowaniem z wyboru [I, C]</li> <li>• Sunitynib i pazopanib są lekami o porównywalnej aktywności u chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego z grupy o dobrym i pośrednim rokowaniu [I, A]</li> <li>• Sunitynib i pazopanib stanowią opcję w leczeniu chorych o pośrednim rokowaniu w przypadku braku dostępu do kabozantynibu, immunoterapii lub immunoterapii skojarzonej z inhibitorami kinaz [I, B]</li> <li>• Aksytynib w monoterapii nie powinien być stosowany w pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego [I, A]</li> <li>• Tiwozanib, z uwagi na korzystny profil bezpieczeństwa stanowi opcję leczenia pierwszej linii u chorych na jasnokomórkowego RCC z grupy o korzystnym rokowaniu [II, B]</li> <li>• 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 [I, A]</li> <li>• 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 [I, B]</li> <li>• Temsyrolimus poprawia rokowanie chorych na raka nerkowokomórkowego należących do grupy niekorzystnego rokowania, jednak korzyści kliniczne są bardzo ograniczone w porównaniu z innymi terapiami [I, C]</li> </ul>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zastosowanie skojarzenia niwolumabu i ipilimumabu u chorych na raka nerkowokomórkowego należących do grupy pośredniego i niekorzystnego rokowania znamienne poprawia rokowanie w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji i całkowitego w porównaniu z sunitynibem [I, A]</li> <li>• Skojarzenie pembrolizumabu z aksytynibem (I, A), niwolumabu z kabozantynibem (I, A) oraz pembrolizumabu z lenwatynibem (I, A) w porównaniu do sunitynibu u chorych na raka nerkowokomórkowego znamienne poprawia rokowanie w zakresie przeżycia wolnego od progresji i całkowitego, jednocześnie wiążąc się z bardzo niskim ryzykiem braku korzyści z zastosowanego leczenia.</li> <li>• Skojarzenie pembrolizumabu z aksytynibem oraz niwolumabu z kabozantynibem w grupie chorych o korzystnym rokowaniu ma aktywność porównywalną z monoterapią TKI [II, B]</li> <li>• Lekami z wyboru w drugiej linii leczenia jasnokomórkowego raka nerki są kabozantynib i niwolumab [I, A]</li> <li>• Chorzy, którzy w pierwszej linii otrzymali inhibitor wielokinazowy (sunitynib, pazopanib), w drugiej linii powinni otrzymać kabozantynib [I, A] lub niwolumab [I, A]</li> <li>• Chorzy, którzy w pierwszej linii otrzymali niwolumab z ipilimumabem, w drugiej linii powinni otrzymać kabozantynib (III, B) lub aksytynib [IV, B]</li> <li>• U chorych, którzy w pierwszej linii otrzymali skojarzenie immunoterapii i inhibitora kinazy tyrozynowej, w drugiej linii można rozważyć zastosowanie innego TKI (jeżeli nie był stosowany w ramach leczenia skojarzonego) lub ewerolimus [IV, C]</li> <li>• Zastosowanie kabozantynibu w drugiej linii leczenia wiąże się z najmniejszym ryzykiem niepowodzenia terapii [I, C]</li> <li>• Leczenie trzeciej linii powinno być rozważane u chorych na uogólnionego raka jasnokomórkowego nerki w dobrym stanie ogólnym, bez przeciwwskazań do leczenia systemowego [III, A]</li> <li>• Decyzja dotycząca zastosowania czwartej lub kolejnych linii leczenia powinna być podejmowana indywidualnie [IV, C]</li> <li>• Chorzy na uogólnionego raka jasnokomórkowego nerki: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ po sekwencyjnym stosowaniu inhibitorów wielokinazowych powinni otrzymać w leczeniu trzeciej linii niwolumab [I, B]</li> <li>○ po sekwencyjnym leczeniu inhibitorem kinazy tyrozynowej i niwolumabem powinni otrzymać w leczeniu trzeciej linii kabozantynib [II, B]</li> <li>○ po leczeniu inhibitorem wielokinazowym oraz ewerolimusem w leczeniu trzeciej linii można zastosować sorafenib (I, B), kabozantynib (IV, B) lub niwolumab [IV, B]</li> <li>○ po sekwencyjnym leczeniu ipilimumabem z niwolumabem, a następnie inhibitorem wielokinazowym powinni otrzymać w leczeniu trzeciej linii kabozantynib [IV, B]</li> <li>○ po sekwencyjnym leczeniu ipilimumabem z niwolumabem, a następnie kabozantynibem powinni otrzymać w leczeniu trzeciej linii ewerolimus [IV, C]</li> <li>○ po sekwencyjnym leczeniu z użyciem skojarzenia inhibitora wielokinazowego i immunoterapii, a następnie kabozantynibu powinni otrzymać w leczeniu trzeciej linii ewerolimus [IV, C]</li> </ul> </li> <li>• Strategia monitorowania chorych na raka nerkowokomórkowego po zakończeniu leczenia powinna się opierać na ryzyku nawrotu choroby [III, A]</li> </ul>
ESMO 2021	Leczenie uzupełniające w ccRCC:

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pembrolizumab stosowany w terapii adjuwantowej należy rozważyć opcjonalnie u pacjentów o pośrednio-wysokim i wysokim ryzyku nawrotu choroby, po starannej analizie przypadku pacjenta [I, C] <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Leczenie powinno zostać rozpoczęte w ciągu 12 tygodni od operacji i być kontynuowane przez 1 rok.</li> </ul> </li> <li>• Pacjenci z populacji M1 NED, u których wystąpił nawrót choroby w przeciągu roku od nefrektomii, powinni stosować standardową terapię skojarzoną opartą na PD-1 [I, A];</li> <li>• U pacjentów z nowotworem synchronicznym lub postacią wczesno-oligometastatyczną nie jest zalecana metastazektomia [I, D];</li> <li>• Leczenie adjuwantowe pembrolizumabem może być zaproponowane pacjentom po całkowitej resekcji raka w postaci oligometastatycznej [II, B];</li> <li>• Częściowa resekcja nie powinna być oferowana pacjentom z nowotworem w postaci oligometastatycznej [III, D].</li> </ul> <p>Pierwsza linia leczenia dla pacjentów z jasnokomórkowym RCC z korzystnym rokowaniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leczenie standardowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ pembrolizumab + axitinib [I, A];</li> </ul> </li> <li>• opcjonalnie: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ sunitynib [I, A];</li> <li>○ pazopanib [I, A];</li> <li>○ tivozanib [II, B].</li> </ul> </li> </ul> <p>Pierwsza linia leczenia dla pacjentów z jasnokomórkowym RCC z umiarkowanym rokowaniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leczenie standardowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ pembrolizumab + axitinib [I, A];</li> <li>○ nivolumab + ipilimumab [I, A];</li> </ul> </li> <li>• opcjonalnie: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ sunitynib [I, A];</li> <li>○ pazopanib [I, A];</li> <li>○ kabozantynib [II, B].</li> </ul> </li> </ul> <p>Pierwsza linia leczenia dla pacjentów z jasnokomórkowym RCC z niekorzystnym rokowaniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leczenie standardowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ pembrolizumab + axitinib [I, A];</li> <li>○ nivolumab + ipilimumab [I, A];</li> </ul> </li> <li>• opcjonalnie: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ sunitynib [I, A];</li> <li>○ pazopanib [I, A];</li> <li>○ kabozantynib [II, B].</li> </ul> </li> </ul> <p>Druga linia leczenia dla pacjentów z jasnokomórkowym RCC leczonych wcześniej inhibitorami kinazy tyrozynowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leczenie standardowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ nivolumab [I, A];</li> <li>○ kabozantynib [I, A];</li> </ul> </li> <li>• opcjonalnie: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ aksytynib [II, B];</li> <li>○ everolimus [II, B];</li> <li>○ lenvatynib + everolimus [II, B].</li> </ul> </li> </ul>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>Druga linia leczenia dla pacjentów z jasnokomórkowym RCC leczonych wcześniej nivolumabem + ipilumabem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• opcjonalnie: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ dowolny inhibitor kinazy tyrozynowej (TKI) [IV, C];</li> <li>○ lenvatynib + everolimus [IV, C].</li> </ul> </li> </ul> <p>Trzecia linia leczenia dla pacjentów z jasnokomórkowym RCC leczonych wcześniej TKI w pierwszej linii oraz nivolumabem w drugiej linii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leczenie standardowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ kabozantynib [IV, A];</li> </ul> </li> <li>• opcjonalnie: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ aksytynib [IV, B];</li> <li>○ everolimus [V, C].</li> </ul> </li> </ul> <p>Trzecia linia leczenia dla pacjentów z jasnokomórkowym RCC leczonych wcześniej TKI w pierwszej linii oraz kabozantynibem w drugiej linii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leczenie standardowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ nivolumab [II, B];</li> </ul> </li> <li>• opcjonalnie: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ everolimus [V, C];</li> <li>○ aksytynib [V, C].</li> </ul> </li> </ul> <p>Trzecia linia leczenia dla pacjentów z jasnokomórkowym RCC leczonych wcześniej TKI w pierwszej oraz drugiej linii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leczenie standardowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ nivolumab [I, A];</li> <li>○ kabozantynib [I, A];</li> </ul> </li> <li>• opcjonalnie: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ everolimus [V, C].</li> </ul> </li> </ul> <p>Trzecia linia leczenia dla pacjentów z jasnokomórkowym RCC leczonych wcześniej nivolumabem + ipilumabem w pierwszej linii oraz TKI w drugiej linii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• opcjonalnie: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ inne TKI [V, C];</li> <li>○ everolimus [V, C].</li> </ul> </li> </ul> <p>Pierwsza linia leczenia systemowego niedrobnokomórkowego raka nerkowokomórkowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leczenie pacjentów z brodawkowatym RCC: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ leczenie standardowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ sunitynib [II, B];</li> <li>▪ pazopanib [V, C].</li> </ul> </li> <li>○ opcjonalnie: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ everolimus [II, C];</li> <li>▪ kabozantynib [IV, C].</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• leczenie pacjentów z chromofornym RCC: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ opcjonalnie: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ sunitynib [II, C];</li> <li>▪ pazopanib [IV, C];</li> <li>▪ everolimus [II, C].</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• leczenie pacjentów z RCC cewek zbiorczych: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ opcjonalnie: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ schematy oparte na cisplatynie [IV, C];</li> <li>▪ sunitynib [V, C];</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pazopanib [V, C].</li> <li>• leczenie pacjentów z sakromatoidalnym RCC: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ opcjonalnie: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nivolumab + ipilimumab [IV, A];</li> <li>▪ sunitynib [II, B];</li> <li>▪ pazopanib [V, C].</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
EAU 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Europejskie Stowarzyszenie Urologiczne nie rekomenduje zastosowania chemioterapii jako pierwszej linii leczenia w przypadku jasnokomórkowego raka nerkowokomórkowego z przerzutami (silne zalecenie).</li> </ul> <p>Leczenie uzupełniające ccRCC:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaleca się podawanie pembrolizumabu w terapii adjuwantowej u pacjentów z ccRCC, u których istnieje ryzyko nawrotu, zgodnie z definicją podaną w badaniu*;</li> <li>• Nie zaleca się oferowania terapii adjuwantowej z użyciem sorafenibu, pazopanibu, ewerolimusu, girentyksymabu oraz aksytynibu (silne zalecenie);</li> <li>• Nie zaleca się podawania sunitynibu w terapii adjuwantowej po chirurgicznej resekcji ccRCC u pacjentów wysokiego ryzyka (słabe zalecenie).</li> </ul> <p>Leczenie pierwszej i drugiej linii RCC:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pembrolizumab z aksytynibem, pembrolizumab z lenwatynibem lub niwolumab z kabozantynibem są zalecane wcześniej nieleczonym pacjentom z jasnokomórkowym przerzutowym RCC (silne zalecenie).</li> <li>• Ipilimumab + niwolumab są zalecane wcześniej nieleczonym pacjentom z jasnokomórkowym przerzutowym RCC o umiarkowanym i niekorzystnym rokowaniu wg IMDC (silne zalecenie).</li> <li>• Niwolumab + ipilimumab powinny być podawane w ośrodkach z doświadczeniem w immunoterapii skojarzonej i odpowiedniej opiece podtrzymującej w kontekście zespołu wielodyscyplinarnego (słabe zalecenie).</li> <li>• Pembrolizumab z aksytynibem powinny być podawane w ośrodkach z doświadczeniem w immunoterapii skojarzonej i odpowiedniej opiece podtrzymującej w kontekście zespołu wielodyscyplinarnego (słabe zalecenie).</li> <li>• Pembrolizumab z lewatynibem powinny być podawane w ośrodkach z doświadczeniem w immunoterapii skojarzonej i odpowiedniej opiece podtrzymującej w kontekście zespołu wielodyscyplinarnego (słabe zalecenie).</li> <li>• Niwolumab z kabazantynibem powinny być podawane w ośrodkach z doświadczeniem w immunoterapii skojarzonej i odpowiedniej opiece podtrzymującej w kontekście zespołu wielodyscyplinarnego (słabe zalecenie).</li> <li>• Niwolumab jest zalecany po jednej lub dwóch liniach leczenia ukierunkowanych przeciwko VEGF (silne zalecenie).</li> <li>• Monoterapia INF-<math>\alpha</math> lub IL-2 w dużych dawkach nie jest zalecana jako terapia pierwszego rzutu w przerzutowym RCC (słabe zalecenie).</li> <li>• Bewacyzumab z IFN-<math>\alpha</math> nie jest zalecany wcześniej nieleczonym pacjentom z jasnokomórkowym RCC z korzystnym i umiarkowanym rokowaniem (słabe zalecenie).</li> <li>• Sunitynib lub pazopanib są zalecane wcześniej nieleczonym pacjentom z jasnokomórkowym przerzutowym RCC o korzystnym rokowaniu wg IMDC (silne zalecenie).</li> </ul>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kabozantynib jest zalecany wcześniej nieleczonym pacjentom z jasnokomórkowym przerzutowym RCC o umiarkowanym i niekorzystnym rokowaniu wg IMDC (słabe zalecenie).</li> <li>• Tiwozanibu nie jest zalecany wcześniej nieleczonym pacjentom z jasnokomórkowym przerzutowym RCC (słabe zalecenie).</li> <li>• Temsirolimus nie jest zalecany wcześniej nieleczonym pacjentom z jasnokomórkowym RCC o niekorzystnym rokowaniu (słabe zalecenie).</li> <li>• Naczyniowy czynnik wzrostu śródbłonkowego inhibitora kinazy tyrozynowej (VEGF-TKI) jest zalecany w drugiej linii leczenia pacjentom opornym na niwolumab i ipilimumab (słabe zalecenie).</li> <li>• Kabozantynib jest rekomendowany w przypadku jasnokomórkowego RCC po jednej lub dwóch liniach terapii ukierunkowanej przeciwko VEGF (silne zalecenie).</li> <li>• Aksytynib, ewerolimus lub lenwatynib plus ewerolimus są zalecane pacjentom z jasnokomórkowym RCC, u których nie powiodło się leczenie ukierunkowane przeciwko VEGF, gdy niwolumab lub kabozantynib nie są bezpieczne, tolerowane lub dostępne (silne zalecenie).</li> <li>• Sunitynib jest zalecany jako terapia pierwszego rzutu w przypadku RCC innych niż jasnokomórkowe (słabe zalecenie).</li> <li>• Sorafenib nie jest zalecany jako leczenia pierwszego lub drugiego rzutu u pacjentów z przerzutowym RCC (słabe zalecenie).</li> <li>• Chirurgiczna resekcja miejscowo nawracającej choroby jest zalecana, gdy możliwa jest całkowita resekcja i nie występują istotne choroby współistniejące (słabe zalecenie).</li> </ul>
NICE 2019	<p>Leczenie pierwszej linii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Niwolumab + ipilimumabem są zalecane jako opcja dla osób dorosłych z nieleczonym zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym o umiarkowanym lub niekorzystnym rokowaniu wg kryteriów IMDC.</li> <li>• Kabozantynib jest zalecany osobom dorosłym z nieleczonym zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym o umiarkowanym lub niekorzystnym rokowaniu wg kryteriów IMDC.</li> <li>• Tivozanib jest zalecany jako opcja leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u dorosłych, którzy nie byli wcześniej leczeni.</li> <li>• Pazopanib jest zalecany jako opcja leczenia pierwszego rzutu u osób z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, które nie otrzymały wcześniej terapii cytokinami i mają status sprawności ECOG równy 0 lub 1.</li> <li>• Sunitynib jest zalecany jako opcja leczenia pierwszego rzutu u osób z zaawansowanym i/lub przerzutowym rakiem nerki, które są odpowiednie do immunoterapii i mają status sprawności ECOG równy 0 lub 1.</li> <li>• Bewacyzumab, sorafenib i temsirolimus nie są zalecane jako opcje leczenia pierwszego rzutu u osób z zaawansowanym i/lub przerzutowym rakiem nerki.</li> <li>• Nie zaleca się stosowania pembrolizumabu z aksynitem w leczeniu pierwszej linii u osób dorosłych.</li> </ul> <p>Leczenie drugiej linii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lenwatynib + ewerolimus są zalecane jako opcja w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u dorosłych, którzy mieli wcześniej 1 terapię ukierunkowaną przeciwko VEGF, jeśli ich wynik statusu wydajności ECOG wynosi 0 lub 1.</li> <li>• Kabozantynib jest zalecany jako opcja leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u dorosłych po terapii ukierunkowanej przeciwko VEGF.</li> </ul>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Everolimus jest zalecany jako opcja leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, który rozwinął się w trakcie lub po leczeniu terapią ukierunkowaną przeciwko VEGF.</li> <li>• Nivolumab jest zalecany jako opcja dla wcześniej leczonego zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u dorosłych.</li> <li>• Aksytynib jest zalecany jako opcja w leczeniu osób dorosłych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym po niepowodzeniu leczenia inhibitorem kinazy tyrozynowej pierwszego rzutu lub cytokiną.</li> <li>• Sorafenib i sunitynib nie są zalecane jako opcje leczenia drugiego rzutu u osób z zaawansowanym i/lub przerzutowym rakiem nerki.</li> </ul>
NCCN 2022	<p>Główną formą leczenia RCC jest interwencja chirurgiczna. W zależności od stopnia zaawansowania nowotworu, zakres tej operacji jest różny – od częściowej po całkowitą nefrektomię, z wycięciem pobliskich naczyń krwionośnych i limfatycznych.</p> <p>W przypadku jasnokomórkowego raka nerkowokomórkowego w IV stadium zaawansowania lub w przypadku nawrotu choroby w pierwszej linii leczenia zalecane są:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dla pacjentów z korzystnym rokowaniem: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Preferowane schematy: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aksytynib + pembrolizumab (kat. 1);</li> <li>▪ Cabozantinib + nivolumab (kat. 1);</li> <li>▪ Lenvatynib + pembrolizumab (kat. 1).</li> </ul> </li> <li>○ Inne rekomendowane schematy: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ipilimumab + nivolumab;</li> <li>▪ Kabozatynib (kat. 2B);</li> <li>▪ Aksytynib + avelumab;</li> <li>▪ Pazopanib;</li> <li>▪ Sunitynib.</li> </ul> </li> <li>○ Schematy przydatne w pewnych okolicznościach: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aktywny nadzór;</li> <li>▪ Aksytynib (kat. 2B);</li> <li>▪ Wysokich dawek IL-2 (kat. 2B).</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Dla pacjentów z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Preferowane schematy: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kabozatynib + nivolumab (kat. 1)</li> <li>▪ Ipilimumab + nivolumab (kat. 1);</li> <li>▪ Aksytynib + pembrolizumab (kat. 1);</li> <li>▪ Lenvatynib + pembrolizumab (kat. 1)</li> <li>▪ Kabozatynib.</li> </ul> </li> <li>○ Inne rekomendowane schematy: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pazopanib;</li> <li>▪ Sunitynib;</li> <li>▪ Aksytynib + avelumab.</li> </ul> </li> <li>○ Schematy przydatne w pewnych okolicznościach: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aksytynib (kat. 2B);</li> <li>▪ Wysokich dawek IL-2 (kat. 3);</li> <li>▪ Temsirolimus (kat. 3).</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p>W kolejnych liniach leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Preferowane schematy: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Kabozatynib (kat. 1);</li> </ul> </li> </ul>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nivolumab (kat. 1);</li> <li>○ Lenvatynib + everolimus.</li> <li>● Inne rekomendowane schematy: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Aksytynib (kat 1);</li> <li>○ Lenvatynib + pembrolizumab;</li> <li>○ Aksytynib + pembrolizumab;</li> <li>○ Kabozantynib + nivolumab;</li> <li>○ Ipilimumab + nivolumab;</li> <li>○ Tivozanib (kat. 1);</li> <li>○ Pazopanib;</li> <li>○ Sunitynib;</li> <li>○ Aksytynib + avelumab (kat. 3).</li> </ul> </li> <li>● Schematy przydatne w pewnych okolicznościach: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Everolimus;</li> <li>○ Bevacizumab (kat. 2B);</li> <li>○ Sorafenib (kat. 3);</li> <li>○ Wysokich dawek IL-2 dla wybranych pacjentów (kat. 2B);</li> <li>○ Temsirolimus (kat. 2B);</li> <li>○ Belzutifan (kat. 2B).</li> </ul> </li> </ul> <p>W przypadku innych niż jasnokomórkowe raków nerkowokomórkowych w IV stadium zaawansowania lub w przypadku nawrotu choroby w zalecane są:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Preferowane schematy: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Udział w badaniu klinicznym;</li> <li>○ Sunitynib;</li> <li>○ Kabozantynib.</li> </ul> </li> <li>● Inne rekomendowane schematy: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Lenvatynib + everolimus;</li> <li>○ Nivolumab;</li> <li>○ Nivolumab + kabozatynib;</li> <li>○ Pembrolizumab.</li> </ul> </li> <li>● Schematy przydatne w pewnych okolicznościach: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Aksytynib;</li> <li>○ Bevacizumab;</li> <li>○ Erlotynib;</li> <li>○ Everolimus;</li> <li>○ Bevacuzumab + everolimus;</li> <li>○ Nivolumab + Ipilimumab (kat. 2B);</li> <li>○ Pazopanib;</li> <li>○ Bevacizumab + erlotynib dla wybranych pacjentów z zaawansowanym rakiem brodawkowatym, w tym z dziedziczną leiomyomatozą i RCC związanym z rakiem nerkowokomórkowym.</li> <li>○ Temsirolimus (kat. 1 dla pacjentów o słabym rokowaniu, kat. 2A dla innych grup pacjentów).</li> </ul> </li> </ul> <p>Leczenie uzupełniające:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Na podstawie wyników badania KEYNOTE-564 zaleca się włączenie pembrolizumabu jako leczenia adjuwantowego dla pacjentów z RCC w stadium 2, z cechami 4 stopnia lub sarkomatoidalnymi i komponentą jasnokomórkową, jak również u pacjentów z ccRCC w stadium 3. Panel zaleca również pembrolizumab w terapii adjuwantowej w leczeniu stadium 4 ccRCC po metastazektomii po całkowitej resekcji, w ciągu roku od</li> </ul>



Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>nefrektomii. Ze względu na brak dowodów na rolę adjuwantowej terapii pembrolizumabem u chorych na RCC z postacią inną niż rak jasnokomórkowy, panel nie rekomenduje włączenia go jako opcji leczenia w tym przypadku.</p>
NCI 2022	<p>Podstawową formą leczenia jest resekcja chirurgiczna, która nawet u pacjentów z rozlokowanymi guzami odgrywa ważną rolę w zmniejszeniu objawów związanych z guzem pierwotnym lub ektopową produkcją hormonów. Ze względu na stadium zaawansowania nowotworu, stosuje się różne strategie mające na celu polepszyć stan zdrowia pacjentów.</p> <p>RCC w I stadium (typy T1, N0, M0):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie chirurgiczne (radykalna, prosta, częściowa nefrektomia);</li> <li>• Radioterapia - jako forma terapii paliatywnej w celu złagodzenia objawów u pacjentów, którzy nie mogą być poddani zabiegowi chirurgicznemu;</li> <li>• Embolizacja tętnic - także jako terapia paliatywna;</li> <li>• Badania kliniczne.</li> </ul> <p>RCC w II stadium (typy T2, N0, M0):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie chirurgiczne (radykalna, częściowa nefrektomia);</li> <li>• Nefrektomia przed lub po radioterapii;</li> <li>• Radioterapia - jako forma terapii paliatywnej w celu złagodzenia objawów u pacjentów;</li> <li>• Embolizacja tętnic - także jako terapia paliatywna;</li> <li>• Badania kliniczne;</li> <li>• Pembrolizumab w leczeniu adjuwantowym po zabiegu nefrektomii.</li> </ul> <p>RCC w III stadium (typy T1/T2, N1, M0; T3, N0/N1, M0; T1-T3c, N0/1, M0):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie chirurgiczne (radykalna nefrektomia z usunięciem okolicznych naczyń krwionośnych i limfatycznych);</li> <li>• Przedoperacyjna embolizacja tętnic i radykalna nefrektomia;</li> <li>• Radioterapia - jako forma terapii paliatywnej w celu złagodzenia objawów i polepszenia jakości życia;</li> <li>• Embolizacja guza - jako forma terapii paliatywnej;</li> <li>• Paliatywna nefrektomia;</li> <li>• Przed- lub pooperacyjna radioterapia i radykalna nefrektomia;</li> <li>• Badania kliniczne z udziałem interferonu-alfa;</li> <li>• Terapia adjuwantowa: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pembrolizumab w leczeniu adjuwantowym po zabiegu nefrektomii;</li> <li>• Sunitynib w leczeniu adjuwantowym po zabiegu nefrektomii.</li> </ul> </li> </ul> <p>RCC w stadium IV (typy T4, każde N, M0; każde T, każde N, M1) - Pacjenci w tym stadium mają bardzo małe szanse na wyleczenie. Leczenie pierwszej linii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie chirurgiczne (radykalna nefrektomia dla pacjentów T4, M0);</li> <li>• Cytoredukcyjna nefrektomia (dla każdego T, M1 u pacjentów z korzystnym rokowaniem);</li> <li>• Ipilumab + nivolumab;</li> <li>• Pembrolizumab + aksytynib;</li> <li>• Kabozatynib dla pacjentów z umiarkowanym lub korzystnym rokowaniem;</li> <li>• Awelumab + aksytynib;</li> <li>• Sunitynib;</li> <li>• Pazopanib;</li> <li>• Temsirolimus;</li> </ul>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bevacizumab z lub bez interferonu-alfa;</li> <li>• Interferon-alfa;</li> <li>• IL-2;</li> <li>• Paliatywna radioterapia.</li> </ul> <p>Leczenie drugiej linii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nivolumab (u pacjentów wcześniej leczonych sunitynibem, pazopanibem, sorafenibem i/lub aksytynibem);</li> <li>• Lenwatynib z ewerolimusem (u pacjentów wcześniej leczonych sunitynibem, pazopanitybem, kabozantynibem, aksytynibem lub sorafenibem)</li> <li>• Kabozatynib (u pacjentów wcześniej leczonych sunitynibem, pazopanibem, sorafenibem i/lub aksytynibem);</li> <li>• Aksytynib;</li> <li>• Everolimus;</li> <li>• Sorafenib;</li> <li>• Radioterapia - jako forma terapii paliatywnej w celu złagodzenia objawów u pacjentów.</li> </ul>

\* – populacja badana w badaniu Keynote-564 (NCT03142334), pacjenci o pośrednio-wysokim oraz wysokim ryzyku nawrotu oraz pacjenci z populacji M1 NED.

EAU – *European Association of Urology*; ESMO – *European Society for Medical Oncology*; IFN – interferon; IL-2 – interleukina 2 (ang. *interleukin 2*); IMDC – *The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*; NCCN – *National Comprehensive Cancer Network*; NCI – *National Cancer Institute*; NICE – *National Institute for Health and Care Excellence*; PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; RCC – rak nerkowokomórkowym; TKI – inhibitor kinazy tyrozynowej (ang. *tyrosine kinase inhibitor*); VEGF – czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. *vascular endothelial growth factor*)

## 6.1 Podsumowanie wytycznych

Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ESMO, ang. *European Society for Medical Oncology*) w leczeniu uzupełniającym zaleca się:

- Pembrolizumab u pacjentów o pośrednim lub wysokim ryzyku nawrotu choroby po starannej analizie pacjenta, z podkreśleniem, że leczenie powinno zostać rozpoczęte w ciągu roku od nefrektomii i być kontynuowane przez okres jednego roku;
- Pacjenci z populacji M1 NED, u których wystąpił nawrót choroby w przeciągu roku od nefrektomii, powinni stosować standardową terapię skojarzoną opartą na PD-1;
- Pembrolizumab może być zaproponowany pacjentom po całkowitej resekcji raka w postaci oligometastatycznej;
- Metastazektomia nie jest zalecana u pacjentów z nowotworem synchronicznym lub postacią wczesnooligometastatyczną;
- Częściowa resekcja nie powinna być oferowana pacjentom z nowotworem w postaci oligometastatycznej.

Europejskie Towarzystwo Urologii (EAU, ang. *European Association of Urology*) zaleca:

- Leczenie pembrolizumabem w terapii adjuwantowej u pacjentów z ccRCC, u których istnieje pośrednio-wysokie oraz wysokie ryzyko nawrotu, a także w populacji M1 NED.

A także nie zaleca leczenia uzupełniającego:

- Sorafenibem, pazopanibem, ewerolimusem, girentyksymabem oraz aksytynibem;
- Sunitynibem po chirurgicznej resekcji ccRCC u pacjentów wysokiego ryzyka.

Zgodnie z wytycznymi NCCN (ang. *National Comprehensive Cancer Network*) w leczeniu uzupełniającym zaleca się:

- Pembrolizumab jest zalecany u pacjentów w II, III stadium choroby, a także u pacjentów w IV stadium ccRCC po zabiegu metastazektomii w ciągu roku po zabiegu nefrektomii;
- Nadzór lekarski na czas trwania II lub III stadium choroby po otrzymaniu leczenia adjuwantowego;
- Sorafenib lub sunitynib jest zalecany u pacjentów w III stadium choroby, z jasnokomórkowym obrazem histologicznym i wysokim ryzykiem nawrotu;
- Pembrolizumab nie jest zalecany u pacjentów, z postacią inną niż rak jasnokomórkowy.

Zgodnie z wytycznymi NCI (ang. *National Cancer Institute*) zaleca się:

- Dla RCC w II stadium (typy T2, N0, M0):
  - Stosowanie pembrolizumabu w leczeniu adjuwantowym po zabiegu nefrektomii
- Dla RCC w III stadium (typy T1/T2, N1, M0; T3, N0/N1, M0; T1-T3c, N0/1, M0):
  - Stosowanie pembrolizumabu w leczeniu adjuwantowym po zabiegu nefrektomii;
  - Stosowanie sunitynibu w leczeniu adjuwantowym po zabiegu nefrektomii.

Wytyczne PTOK 2021 i NICE 2019 nie uwzględniają terapii adjuwantowej z użyciem pembrolizumabu, ponieważ zostały one opublikowane przed dopuszczeniem pembrolizumabu w leczeniu adjuwantowym u pacjentów po nefrektomii do obrotu przez EMA w styczniu 2022 r.

## 7 Schemat PICOS

### 7.1 Określenie liczebności populacji docelowej

Liczbę nowo diagnozowanych osób z rakiem nerki zaczerpnięto z danych KRN dotyczących zapadalności na nowotwór złośliwy nerki (ICD-10: C64) w latach 1999-2019. Ze względu na sposób raportowania danych w analizie uwzględniono wiek powyżej 15. roku życia. Jest to założenie konserwatywne (tj. nieco przeszacowuje faktyczną populację), gdyż zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego leczeniem objęte zostaną jedynie osoby dorosłe. Jednocześnie przeszacowanie jest niewielkie, ze względu na wyższą zapadalność w starszym wieku (większość zachorowań na nowotwory złośliwe nerki (80%) występuje po 55 roku życia [KRN]).


(por. Tab. 6).

**Tab. 6. Liczba nowych zachorowań na raka nerki w populacji osób dorosłych (wiek 15+).**

Rok	Liczba zachorowań	Źródło
1999	3459	dane KRN
2000	3580	
2001	3526	
2002	3594	
2003	3753	
2004	3600	
2005	3689	
2006	3726	
2007	3844	
2008	4111	
2009	4553	
2010	4607	
2011	4471	
2012	4783	
2013	5078	
2014	4862	
2015	5029	
2016	5080	
2017	5175	
2018	5178	
2019	5162	
2020		

Rok	Liczba zachorowań	Źródło
2021	■	
2022	■	
2023	■	
2024	■	

KRN – Krajowy Rejestr Nowotworów.

■
■
■
■
■
■
■
■
■
■

■
■
■
■
■
■
■
■
■
■

(por. Tab. 7).

Tab. 7. Liczebność pacjentów z rakiem nerki o określonym podtypie histologicznym.

■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■

■
■
■
■
■
■
■
■
■
■

■
■
■
■
■
■
■
■
■
■

(por. Tab. 8).

Tab. 8. Ryzyko wznowy raka nerki.

Ryzyko wznowy	Odsetek	W tym:	Liczba pacjentów
pośrednio wysokie	■	■	■



<b>Kod ATC i nazwa grupy</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory PD-1/PDL-1 (białko programowanej śmierci komórki 1/ligand śmierci 1). Kod ATC: L01FF02
<b>Substancja czynna</b>	pembrolizumab
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Leczenie pooperacyjne (adjuwantowe po zabiegu nefrektomii) u dorosłych pacjentów z jasnokomórkowym rakiem nerki z pośrednio-wysokim lub wysokim ryzykiem nawrotu lub pacjenci w stadium M1 NED raka nerki*, u których wcześniej nie stosowano leczenia systemowego lub radioterapii z powodu raka nerki
<b>Dawkowanie</b>	Zgodne z ChPL Keytruda.
<b>Droga podania</b>	Wlew dożylny
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Produkt leczniczy Keytruda jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T, w stosunku do którego wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T. Produkt leczniczy Keytruda wspomaga odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zahamowanie wiązania PD-1 z PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikrośrodowisku guza.

\* Ryzyko wznowy raka nerki zdefiniowano na podstawie klasyfikacji TNM i klasyfikacji Fuhrmana:  
a) pośrednio-wysokie ryzyko: cecha T2, stopień 4 lub podtyp sarkomatoidalny, N0, M0; cecha T3, dowolny stopień wg Fuhrmana, N0, M0; b) wysokie ryzyko: cecha T4, dowolny stopień wg Fuhrmana, N0, M0;

ChPL – charakterystyka produktu leczniczego; PD-1 – programowana śmierć komórki1.

*Opracowano na podstawie ChPL Keytruda*

#### 7.2.1.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W Tab. 10 przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

**Tab. 10. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.**

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków: 17.11.2021 r. Europejska Agencja Leków: 27.01.2022 r.
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• w monoterapii w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych;</li> <li>• u osób dorosłych w monoterapii w leczeniu adjuwantowym czerniaka stopnia III z zajęciem węzłów chłonnych, po całkowitej resekcji;</li> <li>• w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (TPS ,ang. <i>tumour proportion score</i>) wynosi <math>\geq 50\%</math> i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej;</li> <li>• w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu niepłataskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej;</li> <li>• w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem lub nabpaklitakselem w leczeniu pierwszego rzutu płataskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych;</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• w monoterapii w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS <math>\geq 1\%</math>, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii.</li> <li>• w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, gdy ASCT nie jest opcją leczenia;</li> <li>• w monoterapii w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny;</li> <li>• w monoterapii w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których łączny wynik pozytywny z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi <math>\geq 10</math>;</li> <li>• w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-fluorouracylu (5-FU) w leczeniu pierwszego rzutu nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi <math>\geq 1</math>;</li> <li>• w monoterapii w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi nawrotowego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS <math>\geq 50\%</math> w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu;</li> <li>• w skojarzeniu z aksytynibem w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych;</li> <li>• w skojarzeniu z lenwatinibem w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych;</li> <li>• w monoterapii w leczeniu adjuwantowym u osób dorosłych z rakiem nerkowokomórkowym ze zwiększonym ryzykiem nawrotu po nefrektomii lub po nefrektomii i resekcji zmian przerzutowych;</li> <li>• w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami u osób dorosłych z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR);</li> <li>• w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego raka przetyku nieoperacyjnego lub z przerzutami lub HER-2 ujemnego gruczolakoraka połączenia przetykowo-żołądkowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi <math>\geq 10</math>;</li> <li>• w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu miejscowo nawrotowego potrójnie ujemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi <math>\geq 10</math> i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami;</li> <li>• w skojarzeniu z lenwatinibem jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium u osób dorosłych, u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu zawierającym pochodne platyny w dowolnym zestawieniu i którzy nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego lub radioterapii.</li> </ul>
<b>Status leku sierociego</b>	NIE
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Keytruda jest dodatkowo monitorowany w celu umożliwienia szybkiego zidentyfikowania nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące



	do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.
--	---

ChPL – charakterystyka produktu leczniczego; PD-1 – programowana śmierć komórki; TPS – tkanka nowotworowa.

*Opracowano na podstawie ChPL Keytruda*

## 7.2.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [ChPL Keytruda]:

- L-histydyna,
- L-histydyny chlorowodorek jednowodny,
- sacharoza,
- polisorbat80.

## 7.2.3 Przedawkowanie

Nie ma informacji dotyczących przedawkowania pembrolizumabu. W przypadku przedawkowania, pacjentów należy ściśle obserwować w celu wykrycia podmiotowych i przedmiotowych objawów działań niepożądanych i zastosować odpowiednie leczenie objawowe [ChPL Keytruda].

### 7.2.3.1.1 Monitorowanie stosowania technologii

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 [ChPL Keytruda].

### 7.2.3.1.2 Działania niepożądane

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Stosowanie pembrolizumabu wiąże się najczęściej z występowaniem działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego. Większość z nich, w tym reakcje o nasileniu ciężkim, ustępowały po zastosowaniu odpowiedniej terapii lub odstawieniu pembrolizumabu (patrz poniżej „Opis wybranych działań niepożądanych”).

Profil bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu w monoterapii oceniano w ramach badań klinicznych w grupie 7 148 pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, po resekcji czerniaka stopnia III (leczenie adjuwantowe), niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), klasycznym chłoniakiem Hodgkina, rakiem urotelialnym, płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi, rakiem jelita grubego, rakiem endometrium, żołądka, jelita cienkiego, dróg żółciowych, trzustki lub leczeniem adjuwantowym jasnokomórkowego raka nerkowokomórkowego przyjmujących cztery różne dawki (2mg/kg mc. co 3 tygodnie, 200 mg co 3 tygodnie lub 10 mg/kg mc. co 2 lub 3 tygodnie). W tej populacji pacjentów mediana czasu obserwacji wynosiła 7,9 miesiąca (zakres: od 1 dnia do 39 miesięcy), a do najczęściej występujących działań niepożądanych podczas stosowania pembrolizumabu należały: zmęczenie (31%), biegunka (22%) i nudności (21%). Większość zgłaszanych działań niepożądanych w monoterapii miała nasilenie stopnia 1. lub 2. Do najcięższych działań niepożądanych należały działania niepożądane pochodzenia immunologicznego i ciężkie reakcje związane z infuzją dożylną.

Częstość występowania działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego w leczeniu pembrolizumabem stosowanym w monoterapii jako leczenie adjuwantowe (n=1480) wynosiła 36,1% wszystkich stopni nasilenia i 8,9% stopni nasilenia 3-5 oraz w leczeniu choroby z przerzutami (n=5375) wynosiła 24,2% wszystkich stopni nasilenia i 6,4% stopnia nasilenia 3-5. W leczeniu adjuwantowym nie stwierdzono nowych działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego.

Profil bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią oceniano w badaniach klinicznych w grupie 2 033 pacjentów z NDRP, płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi, rakiem przetyłu lub potrójnie ujemnym rakiem piersi, którzy otrzymywali pembrolizumab co 3 tygodnie w dawce wynoszącej 200 mg, 2 mg/kg mc. lub 10 mg/kg mc. Do najczęściej występujących działań niepożądanych w tej populacji pacjentów należały: niedokrwistość (52%), nudności (52%), zmęczenie (37%), zaparcia (34%), neutropenia (33%), biegunka (32%), zmniejszenie łaknienia (30%) i wymioty (28%). Działania niepożądane stopnia 3.-5. występowały z częstością wynoszącą 67% w grupie stosującej leczenie skojarzone pembrolizumabem i 66% w grupie stosującej tylko chemioterapię. U pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi występowały one z częstością wynoszącą 85% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 84% w grupie otrzymującej chemioterapię w skojarzeniu z cetuksymabem, u pacjentów z rakiem przetyku występowały one z częstością wynoszącą 86% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem oraz 83% w grupie stosującej tylko chemioterapię, u pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem piersi występowały one z częstością wynoszącą 78% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem oraz 74% w grupie stosującej tylko chemioterapię.

Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem lub lenwatynibem w zaawansowanym raku nerkowokomórkowym oraz w skojarzeniu z lenwatynibem w zaawansowanym raku endometrium oceniono w badaniach klinicznych łącznie u 1456 pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym lub zaawansowanym rakiem endometrium, którzy otrzymywali odpowiednio 200 mg pembrolizumabu co 3 tygodnie z aksytynibem w dawce 5 mg dwa razy na dobę lub lenwatynibem w dawce 20 mg raz na dobę. Do najczęściej występujących działań niepożądanych w tej populacji pacjentów należały biegunka (58%), nadciśnienie tętnicze (54%), niedoczynność tarczycy (46%), zmęczenie (41%), zmniejszone łaknienie (40%), nudności (40%), ból stawów (30%), wymioty (28%), zmniejszenie masy ciała (28%), dysfonia (28%), ból brzucha (28%), białkomocz (27%), erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (26%), wysypka (26%), zapalenie jamy ustnej (25%), zaparcia (25%), ból kostno-mięśniowy (23%), ból głowy (23%) i kaszel (21%). Działania niepożądane stopnia 3-5 u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym występowały z częstością wynoszącą 80% w grupie stosującej pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem lub lenwatynibem i 71% w przypadku stosowania tylko sunitynibu. Działania niepożądane stopnia 3-5 u pacjentów z rakiem endometrium występowały z częstością wynoszącą 89% w grupie stosującej pembrolizumab w skojarzeniu z lenwatynibem i 73% w przypadku stosowania samej chemioterapii.

#### Tabelaryczne zestawienie danych

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych pembrolizumabu stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią lub innymi lekami przeciwnowotworowymi, lub zgłoszone po wprowadzeniu pembrolizumabu do obrotu. Te działania niepożądane przedstawione są zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Częstości występowania są określone następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) oraz częstość nieznana

(nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie częstości występowania, działania niepożądane przedstawiono w kolejności zmniejszającego się nasilenia. Działania niepożądane występujące w przypadku stosowania leczenia pembrolizumabem lub składników leczenia skojarzonego podawanych w monoterapii mogą wystąpić podczas leczenia tymi produktami leczniczymi stosowanymi w skojarzeniu, nawet jeśli takie działania nie były zgłaszane w badaniach klinicznych z zastosowaniem leczenia skojarzonego.

**Tab. 11. Działanie niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych pembrolizumabem.**

Częstość	Monoterapia	Leczenie skojarzone z chemioterapią	Leczenie skojarzone z aktywinibem lub lenwatynibem
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>			
Bardzo często		Zapalenie płuc	infekcje dróg moczowych
Często	zapalenie płuc		zapalenie płuc
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>			
Bardzo często	niedokrwistość	neutropenia, niedokrwistość, trombocytopenia, leukopenia	niedokrwistość
Często	trombocytopenia, neutropenia, limfopenia	gorączka neutropeniczna, limfopenia	neutropenia, limfopenia, leukopenia, trombocytopenia
Niezbyt często	leukopenia, eozynofilia	eozynofilia	eozynofilia
Rzadko	immunologiczna trombocytopenia, niedokrwistość hemolityczna, wybiórcza aplazja czerwonych krwinek, limfocytopenia, hemofagocytarna		
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>			
Często	reakcja związana z infuzją dożylną <sup>a</sup>	reakcja związana z infuzją dożylną <sup>a</sup>	reakcja związana z infuzją dożylną <sup>a</sup>
Niezbyt często	sarkoidoza		
Częstość nieznana	odrzućenie przeszczepionego narządu łitego		
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>			
Bardzo często	niedoczynność tarczycy <sup>b</sup>	niedoczynność tarczycy	niedoczynność tarczycy
Często	nadczynność tarczycy	nadczynność tarczycy <sup>c</sup>	zapalenie tarczycy <sup>e</sup> , niedoczynność kory nadnerczy <sup>f</sup> , nadczynność tarczycy
Niezbyt często	zapalenie przysadki mózgowej <sup>d</sup> , zapalenie	zapalenie przysadki mózgowej <sup>d</sup> , zapalenie	zapalenie przysadki mózgowej <sup>d</sup>

Częstość	Monoterapia	Leczenie skojarzone z chemioterapią	Leczenie skojarzone z aksytynibem lub lenwatynibem
	tarczycy <sup>e</sup> , niedoczynność kory nadnerczy <sup>f</sup>	tarczycy <sup>e</sup> , niedoczynność kory nadnerczy <sup>f</sup>	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Bardzo często	zmniejszenie łaknienia	hipokaliemia, zmniejszenie łaknienia	zmniejszenie łaknienia
Często	hiponatremia, hipokaliemia, hipokalcemia	hiponatremia, hipokalcemia	hipokaliemia, hiponatremia, hipokalcemia
Niezbyt często	cukrzyca typu 1 <sup>g</sup>	cukrzyca typu 1	cukrzyca typu 1 <sup>g</sup>
Zaburzenia psychiczne			
Bardzo często		bezsennaść	
Często	bezsennaść		bezsennaść
Zaburzenia układu nerwowego			
Bardzo często	ból głowy	zawroty głowy, neuropatia obwodowa, ból głowy	ból głowy, zaburzenia smaku
Często	zawroty głowy, neuropatia obwodowa, letarg, zaburzenia smaku	letarg, zaburzenia smaku	zawroty głowy, letarg, neuropatia obwodowa
Niezbyt często	epilepsja	epilepsja	zespół miasteniczny <sup>h</sup> , zapalenie mózgu <sup>i</sup>
Rzadko	zespół Guillain-Barré <sup>i</sup> , zespół miasteniczny <sup>h</sup> , zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (aseptyczne) <sup>l</sup> , zapalenie mózgu <sup>j</sup> , zapalenie rdzenia kręgowego <sup>k</sup>	zapalenie mózgu, zespół Guillain-Barré <sup>i</sup>	
Zaburzenia oka			
Często	suchość oczu	suchość oczu	suchość oczu
Niezbyt często	zapalenie błony naczyniowej oka <sup>m</sup>		zapalenie błony naczyniowej oka <sup>m</sup>
Rzadko	zespół Vogta-Koyanagi-Harady	Zapalenie błony naczyniowej oka	zespół Vogta-Koyanagi-Harady
Zaburzenia serca			
Często	zaburzenia rytmu serca <sup>†</sup> (w tym migotanie przedsionków)	zaburzenia rytmu serca <sup>†</sup> (w tym migotanie przedsionków)	zaburzenia rytmu serca <sup>†</sup> (w tym migotanie przedsionków)
Niezbyt często	wysiłek osierdziowy, zapalenie osierdza, zapalenie mięśnia sercowego	wysiłek osierdziowy, zapalenie osierdza, zapalenie mięśnia sercowego <sup>n</sup>	zapalenie mięśnia sercowego, wysiłek osierdziowy
Zaburzenia naczyniowe			
Bardzo często			nadciśnienie tętnicze
Często	nadciśnienie tętnicze	nadciśnienie tętnicze	

Częstość	Monoterapia	Leczenie skojarzone z chemioterapią	Leczenie skojarzone z aksytynibem lub lenwatynibem
Niezbyt często		zapalenie naczyń <sup>o</sup>	zapalenie naczyń <sup>o</sup>
Rzadko	zapalenie naczyń <sup>o</sup>		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Bardzo często	duszność, kaszel	duszność, kaszel	duszność, kaszel
Często	zapalenie płuc <sup>p</sup>	zapalenie płuc <sup>p</sup>	zapalenie płuc <sup>p</sup>
Zaburzenia żołądka i jelit			
Bardzo często	biegunka, ból brzucha <sup>q</sup> , nudności, wymioty, zaparcia	biegunka, nudności, wymioty, zaparcia, ból brzucha <sup>q</sup>	biegunka, ból brzucha <sup>q</sup> , nudności, wymioty, zaparcia
Często	zapalenie jelita grubego <sup>r</sup> , suchość w jamie ustnej	zapalenie jelita grubego <sup>r</sup> , suchość w jamie ustnej, zapalenie żołądka	zapalenie jelita grubego <sup>r</sup> , zapalenie trzustki <sup>s</sup> , zapalenie żołądka, suchość w jamie ustnej
Niezbyt często	zapalenie trzustki <sup>s</sup> , zapalenie żołądka, owrzodzenie przewodu pokarmowego <sup>t</sup>	zapalenie trzustki <sup>s</sup> , owrzodzenie przewodu pokarmowego <sup>t</sup>	owrzodzenie przewodu pokarmowego <sup>t</sup>
Rzadko	perforacja jelita cienkiego		perforacja jelita cienkiego
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
Często		zapalenie wątroby <sup>u</sup>	zapalenie wątroby <sup>u</sup>
Niezbyt często	zapalenie wątroby <sup>u</sup>		
Rzadko	stwardniające zapalenie dróg żółciowych	stwardniające zapalenie dróg żółciowych	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Bardzo często	wysypka <sup>w</sup> , świąd <sup>v</sup>	łysienie, wysypka <sup>w</sup> , świąd <sup>v</sup>	wysypka <sup>w</sup> , świąd <sup>v</sup>
Często	ciężkie reakcje skórne <sup>x</sup> , rumień, zapalenie skóry, bielactwo <sup>y</sup> , suchość skóry, łysienie, wyprysk, wysypka trądzikopodobna	ciężkie reakcje skórne <sup>x</sup> , rumień, zapalenie skóry, suchość skóry	ciężkie reakcje skórne <sup>x</sup> , wysypka trądzikopodobna, zapalenie skóry, suchość skóry, łysienie, wyprysk, rumień
Niezbyt często	rogowacenie liszajowate <sup>z</sup> , łuszczyca, grudki, zmiana koloru włosów	łuszczyca, wyprysk, rogowacenie liszajowate, wysypka trądzikopodobna, bielactwo <sup>y</sup>	wyprysk, zmiana koloru włosów, rogowacenie liszajowate <sup>z</sup> , grudki, łuszczyca, bielactwo <sup>y</sup>
Rzadko	martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień guzowaty	Rumień guzowaty, grudki, zmiana koloru włosów	Martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Bardzo często	bóle mięśniowo-szkieletowe <sup>aa</sup> , ból stawów	bóle mięśniowo-szkieletowe <sup>aa</sup> , ból stawów	bóle mięśniowo-szkieletowe <sup>aa</sup> , ból

Częstość	Monoterapia	Leczenie skojarzone z chemioterapią	Leczenie skojarzone z aksytynibem lub lenwatynibem
			stawów, zapalenie mięśni <sup>bb</sup> , bóle kończyn
Często	bóle kończyn, zapalenie mięśni <sup>bb</sup> , zapalenie stawów <sup>cc</sup>	bóle kończyn, zapalenie mięśni <sup>bb</sup> , zapalenie stawów <sup>cc</sup>	zapalenie stawów
Niezbyt często	zapalenie pochewki ścięgna <sup>dd</sup>	zapalenie pochewki ścięgna <sup>dd</sup>	zapalenie pochewki ścięgna <sup>dd</sup>
Rzadko	zespoł Sjögrena	zespoł Sjögrena	zespoł Sjögrena
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
Często		ostre uszkodzenie nerek	zapalenie nerek <sup>ee</sup>
Niezbyt często	zapalenie nerek <sup>ee</sup>	zapalenie nerek <sup>ee</sup>	
Rzadko	niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego		niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Bardzo często	zmęczenie, astenia, obrzęk <sup>ff</sup> , gorączka	zmęczenie, astenia, obrzęk <sup>ff</sup> , gorączka	zmęczenie, astenia, gorączka, obrzęk <sup>ff</sup>
Często	objawy grypopodobne, dreszcze	dreszcze, objawy grypopodobne	objawy grypopodobne, dreszcze
Badania diagnostyczne			
Bardzo często		zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
Często	zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, hiperkalcemia, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	hiperkalcemia, zwiększenie fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	zwiększenie aktywności amylazy, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, hiperkalcemia, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi
Niezbyt często	zwiększenie aktywności amylazy	zwiększenie aktywności amylazy	

\*Częstości występowania działań niepożądanych przedstawione w niniejszej tabeli mogą nie być w pełni związane ze stosowaniem pembrolizumabu w monoterapii, ale mogą być wywołane chorobą zasadniczą lub stosowaniem innych produktów leczniczych w skojarzeniu.

† – na podstawie standardowych zapytań dotyczących występowania bradyarytmii i tachyarytmii

Częstość	Monoterapia	Leczenie skojarzone z chemioterapią	Leczenie skojarzone z aktywinibem lub lenwatinibem
----------	-------------	-------------------------------------	--

Następujące terminy oznaczają grupę powiązanych zdarzeń opisujących raczej stan kliniczny niż pojedyncze zdarzenie.

- a. reakcja związana z infuzją dożylną (nadwrażliwość na lek, reakcja anafilaktyczna, reakcja rzekomoanafilaktyczna, nadwrażliwość i zespół uwalniania cytokin)
- b. niedoczynność tarczycy (obrzęk śluzowaty)
- c. nadczynność tarczycy (choroba Basedowa)
- d. zapalenie przysadki mózgowej (niedoczynność przysadki, limfocytarne zapalenie przysadki mózgowej)
- e. zapalenie tarczycy (autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, zaburzenia czynności tarczycy i ostre zapalenie tarczycy)
- f. niedoczynność kory nadnerczy (choroba Addisona, ostra niedoczynność kory nadnerczy, wtórna niedoczynność kory nadnerczy)
- g. cukrzyca typu 1 (cukrzycowa kwasica ketonowa)
- h. zespół miasteniczny (miastenia rzekomoporaźna, w tym zaostrzenie)
- i. zespół Guillain-Barré (neuropatia aksonalna i polineuropatia demielinizacyjna)
- j. zapalenie mózgu (autoimmunologiczne zapalenie mózgu, niezakaźne zapalenie mózgu)
- k. zapalenie rdzenia kręgowego (w tym poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego)
- l. aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, niezakaźne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych)
- m. błony naczyniowej oka (zapalenie siatkówki i naczyńówki, zapalenie tęczówki oraz zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego)
- n. zapalenie mięśnia sercowego (autoimmunologiczne zapalenie mięśnia sercowego)
- o. zapalenie naczyń (zapalenie naczyń ośrodkowego układu nerwowego, zapalenie aorty, olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic)
- p. zapalenie płuc (śródmiażdżowa choroba płuc, organizujące się zapalenie płuc, zapalenie płuc o podłożu immunologicznym)
- q. ból brzucha (dyskomfort w obrębie jamy brzusznej, ból w nadbrzuszu i ból w podbrzuszu)
- r. zapalenie jelita grubego (mikroskopowe zapalenie jelita grubego, zapalenie jelit, krwotoczne zapalenie jelita oraz autoimmunologiczne zapalenie jelita grubego oraz immunologiczne zapalenie jelit)
- s. zapalenie trzustki (autoimmunologiczne zapalenie trzustki, ostre zapalenie trzustki oraz zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym)
- t. owrzodzenie przewodu pokarmowego (wrzód żołądka i wrzód dwunastnicy)
- u. zapalenie wątroby (autoimmunologiczne zapalenie wątroby, zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym, polekowe uszkodzenie wątroby oraz ostre zapalenie wątroby)
- v. świąd (pokrzywka, pokrzywka grudkowa i świąd narządów płciowych)
- w. wysypka (wysypka rumieniowa, wysypka okotomieszkowa, wysypka plamista, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka grudkowa, swędząca wysypka, wysypka pęcherzykowa i wysypka w okolicy narządów płciowych)
- x. ciężkie reakcje skórne (uogólnione złuszczone zapalenie skóry, wysypka złuszczone, pęcherzyca oraz następujące reakcje stopnia  $\geq 3$ : ostra gorączkowa dermataza neutropeniczna, stłuczenie, owrzodzenie odleżynowe, pęcherzowe oddzielanie się naskórka, złuszczone zapalenie skóry, łuszczycopodobne zapalenie skóry, wyprysk polekowy, rumień wielopostaciowy, żółtaczką, liszaj płaski, liszaj płaski jamy ustnej, pemfigoid, świąd, świąd narządów płciowych, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka świądowa, wysypka krostkowa, zmiany skórne, martwica skóry i wykwity skórny na podłożu toksycznym)
- y. bielactwo (odbarwienie skóry, hipopigmentacja skóry i hipopigmentacja powiek)
- z. rogowacenie liszajowate (liszaj płaski i liszaj twardzinowy)
- aa. bóle mięśniowo-szkieletowe (dolegliwości mięśniowo-kostne, ból pleców, sztywność mięśni i kości, bóle mięśniowo-kostne klatki piersiowej i kręcz szyi)
- bb. zapalenie mięśni (ból mięśni, miopatia, martwicze zapalenie mięśni, polimialgia, reumatyczna i rabdomioliza)
- cc. zapalenie stawów (obrzęk stawów, zapalenie wielostawowe i wysięk stawowy)
- dd. zapalenie pochewki ścięgna (zapalenie ścięgien, zapalenie błony maziowej i bóle ścięgien)

Częstość	Monoterapia	Leczenie skojarzone z chemioterapią	Leczenie skojarzone z aksytynibem lub lenwatynibem
----------	-------------	-------------------------------------	--

ee. zapalenie nerek (autoimmunologiczne zapalenie nerek, cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek i niewydolność nerek, ostra niewydolność nerek lub ostre uszkodzenie nerek z cechami zapalenia nerek, zespół nerczycowy, kłębuszkowe zapalenie nerek i błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek)

ff. obrzęki (obrzęki obwodowe, obrzęk uogólniony, nadmierna ilość płynów w organizmie, zatrzymanie płynów w organizmie, obrzęk powiek i obrzęk warg, obrzęk twarzy, miejscowy obrzęki obrzęk tkanki oczodołu)

#### Opis wybranych działań niepożądanych

Dane na temat wymienionych działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego pochodzą od pacjentów, którzy otrzymywali pembrolizumab w czterech wielkościach dawek (2mg/kg mc. co 3 tygodnie, 10 mg/kg mc. co 2 lub 3 tygodnie lub 200 mg co 3 tygodnie) w ramach badań klinicznych.

#### Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego

##### Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego

Zapalenie płuc wystąpiło u 314 (4,4%) pacjentów, w tym 2, 3, 4 lub 5 stopień nasilenia stwierdzono odpowiednio u 138 (1,9%), 80 (1,1%), 19 (0,3%) i 9 (0,1%) pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Mediana czasu do wystąpienia zapalenia płuc wynosiła 3,7 miesiąca (zakres od 2 dni do 27,2 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 2,0 miesiąca (zakres od 1 dnia do 51,0+ miesiąca). Zapalenie płuc występowało częściej u pacjentów, u których w przeszłości stosowano radioterapię klatki piersiowej (8,1%), niż u pacjentów, u których nie stosowano wcześniej radioterapii klatki piersiowej (4,1%).

Zapalenie płuc wystąpiło u 160 (5,7%) pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, w tym zapalenie płuc stopnia 2., 3., 4. i 5. stwierdzono odpowiednio u 62 (2,2%), 47 (1,7%), 14 (0,5%) i 10 (0,4%) pacjentów. Zapalenie płuc wystąpiło u 8,9% pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których w przeszłości stosowano radioterapię klatki piersiowej. U pacjentów z klasycznym chłoniakiem Hodgkina, częstość występowania zapalenia płuc (wszystkich stopni) wahała się w przedziale od 5,2% do 10,8%, odpowiednio, u pacjentów biorących udział w badaniu KEYNOTE-087 (n=210) i w badaniu KEYNOTE-204 (n=148).

##### Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego

Zapalenie jelita grubego wystąpiło u 140 (2,0%) pacjentów, w tym 2, 3 lub 4 stopień nasilenia stwierdzono odpowiednio u 42 (0,6%), 74 (1,0%) i 6 (0,1%) pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Mediana czasu do wystąpienia zapalenia jelita grubego wynosiła 4,5 miesiąca (zakres od 2 dni do 24,3 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 1,0 miesiąca (zakres od 1 dnia do 45,2+ miesiąca). Zapalenie jelita grubego było przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 41 (0,6%) pacjentów. Zapalenie jelita grubego ustąpiło u 115 pacjentów, u 2 pacjentów pozostały następstwa. U pacjentów z rakiem jelita grubego leczonych pembrolizumabem w monoterapii (n=153) częstość występowania zapalenia jelita grubego wynosiła 6,5% (wszystkich stopni), w tym 2,0% stanowiły działania stopnia 3., a 1,3% działania stopnia 4.

##### Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego

Zapalenie wątroby wystąpiło u 70 (1,0%) pacjentów, w tym 2, 3 lub 4 stopień nasilenia stwierdzono odpowiednio u 11 (0,2%), 47 (0,7%) i 8 (0,1%) pacjentów przyjmujących



pembrolizumab. Mediana czasu do wystąpienia zapalenia wątroby wynosiła 3,9 miesiąca (zakres od 8 dni do 26,3 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 1,2 miesiąca (zakres od 1 dnia do 22,5+ miesiąca). Zapalenie wątroby było przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 29 (0,4%) pacjentów. Zapalenie wątroby ustąpiło u 54 pacjentów.

#### Zapalenie nerek pochodzenia immunologicznego

Zapalenie nerek wystąpiło u 30 (0,4%) pacjentów, w tym 2, 3 lub 4 stopień nasilenia stwierdzono odpowiednio u 8 (0,1%), 16 (0,2%) i 2 (< 0,1%) pacjentów przyjmujących pembrolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia zapalenia nerek wynosiła 4,6 miesiąca (zakres od 12 dni do 21,4 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 6,9 miesiąca (zakres od 6 dni do 28,2+ miesiąca). Zapalenie nerek było przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 13 (0,2%) pacjentów. Zapalenie nerek ustąpiło u 18 pacjentów, u 5 pacjentów pozostały następstwa. U pacjentów z nieptaskonabtonkowym NDRP leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny (n=488) częstość występowania zapalenia nerek wynosiła 1,4% (wszystkich stopni), w tym 0,8% stanowiły działania stopnia 3., a 0,4% działania stopnia 4.

#### Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego

Niedoczynność kory nadnerczy wystąpiła u 62 (0,9%) pacjentów, w tym 2, 3 lub 4 stopień nasilenia stwierdzono odpowiednio u 27 (0,4%), 27 (0,4%) i 4 (0,1%) pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Mediana czasu do wystąpienia niedoczynności kory nadnerczy wynosiła 5,5 miesiąca (zakres od 1 dnia do 23,7 miesiąca). Mediana czasu trwania nie została uzyskana (zakres od 3 dni do 40,1+ miesiąca). Niedoczynność kory nadnerczy była przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 10 (0,1%) pacjentów. Niedoczynność kory nadnerczy ustąpiła u 24 pacjentów, u 10 pacjentów pozostały następstwa.

Zapalenie przysadki mózgowej wystąpiło u 40 (0,6%) pacjentów, w tym 2, 3 lub 4 stopień nasilenia stwierdzono odpowiednio u 15 (0,2%), 21 (0,3%) i 1 (< 0,1%) pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Mediana czasu do wystąpienia zapalenia przysadki mózgowej wynosiła 5,9 miesiąca (zakres od 1 dnia do 17,7 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 3,3 miesiąca (zakres od 3 dni do 48,1+ miesiąca). Zapalenie przysadki mózgowej było przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 10 (0,1%) pacjentów. Zapalenie przysadki mózgowej ustąpiło u 19 pacjentów, u 8 pacjentów pozostały następstwa.

Nadczynność tarczycy wystąpiła u 344 (4,8%) pacjentów, w tym 2 lub 3 stopień nasilenia stwierdzono odpowiednio u 93 (1,3%) i 8 (0,1%) pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Mediana czasu do wystąpienia nadczynności tarczycy wynosiła 1,4 miesiąca (zakres od 1 dnia do 23,2 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 1,6 miesiąca (zakres od 4 dni do 43,1+ miesiąca). Nadczynność tarczycy była przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 3 (< 0,1%) pacjentów. Nadczynność tarczycy ustąpiła u 282 (82,0%) pacjentów, u 11 pacjentów pozostały następstwa. Częstość występowania nadczynności tarczycy u pacjentów z RCC oraz czerniakiem, leczonych pembrolizumabem w monoterapii w leczeniu adjuwantowym (n=1480) wyniosła 10,9%, przy czym większość przypadków były stopnia 1. lub 2.

Niedoczynność tarczycy wystąpiła u 856 (12,0%) pacjentów, w tym 2 lub 3 stopień nasilenia stwierdzono odpowiednio u 630 (8,8%) i 8 (0,1%) pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Mediana czasu do wystąpienia niedoczynności tarczycy wynosiła 3,4 miesiąca (zakres od 1 dnia do 25,9 miesiąca). Mediana czasu trwania nie została uzyskana (zakres od 2 dni do 62,9+ miesiąca). Czterech pacjentów (0,1%) przerwało leczenie pembrolizumabem z powodu niedoczynności tarczycy. Niedoczynność tarczycy ustąpiła u 199 (23,2%) pacjentów, u 16

pacjentów pozostały następstwa. U pacjentów z klasycznym chłoniakiem Hodgkina (n=389) częstość występowania nadczynności tarczycy wynosiła 17%, przy czym wszystkie przypadki były stopnia 1. lub 2. U pacjentów z HNSCC leczonych pemrolizumabem w monoterapii (n=909), częstość występowania niedoczynności tarczycy (wszystkich stopni) wynosiła 16,1%, przy czym stopień 3 wystąpił u 0,3% pacjentów. Częstość występowania niedoczynności tarczycy u pacjentów z HNSCC leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-FU (n=276) wynosiła 15,2%, przy czym wszystkie przypadki były stopnia 1. lub 2. U pacjentów leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z aksytynibem lub lenwatynibem (n=1456) częstość występowania niedoczynności tarczycy (wszystkich stopni) wynosiła 46,2%, przy czym stopień 3 lub 4 wystąpił u 0,8% pacjentów. Częstość występowania niedoczynności tarczycy u pacjentów z RCC oraz czerniakiem, leczonych pembrolizumabem w monoterapii w leczeniu adjuwantowym (n=1480) wyniosła 17,7%, przy czym większość przypadków były stopnia 1. lub 2.

#### Niepożądane reakcje skórne pochodzenia immunologicznego

Ciężkie reakcje skórne pochodzenia immunologicznego wystąpiły u 116 (1,6%) pacjentów, w tym reakcje stopnia 2., 3. lub 5. odpowiednio u 11 (0,2%), 91 (1,3%) i 1 (< 0,1%) pacjentów otrzymujących pembrolizumab. Mediana czasu do wystąpienia ciężkich reakcji skórnych wynosiła 3,3 miesiąca (zakres od 3 dni do 25,5 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 1,9 miesiąca (zakres od 1 dnia do 47,1+ miesiąca). Ciężkie reakcje skórne były przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 15 (0,2%) pacjentów. Ciężkie reakcje skórne ustąpiły u 83 pacjentów, u 2 pacjentów pozostały następstwa.

Obserwowano wystąpienie rzadkich przypadków zespołu Stevensa-Johnsona i martwicy toksyczno-rozptywnej naskórka, w tym przypadków zakończonych zgonem.

#### Powikłania po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych w klasycznym chłoniaku Hodgkina

Spośród 14 pacjentów uczestniczących w badaniu KEYNOTE-013, którzy przeszli do etapu allogenicznego przeszczepienia HSCT po leczeniu pembrolizumabem, 6 pacjentów zgłosiło ostrą postać choroby „przeszczep przeciw gospodarzowi”(GVHD), a 1 pacjent zgłosił przewlekłą postać GVHD, która w żadnym przypadku nie miała skutku śmiertelnego. U dwóch pacjentów wystąpiła choroba zarostowa żył wątrobowych, która w jednym przypadku miała skutek śmiertelny. U jednego pacjenta stwierdzono zespół okołowszczepienny po przeszczepieniu.

Spośród 32 pacjentów uczestniczących w badaniu KEYNOTE-087, którzy przeszli do etapu allogenicznego przeszczepienia HSCT po leczeniu pembrolizumabem, 16 pacjentów zgłosiło ostrą postać choroby „przeszczep przeciw gospodarzowi”(GVHD), a 7 pacjentów zgłosiło przewlekłą postać GVHD, która w dwóch przypadkach miała skutek śmiertelny. U żadnego pacjenta nie wystąpiła choroba zarostowa żył wątrobowych. U żadnego pacjenta nie stwierdzono zespołu okołowszczepiennego po przeszczepieniu

Spośród 14 pacjentów uczestniczących w badaniu KEYNOTE-204, którzy przeszli do etapu allogenicznego przeszczepienia HSCT po leczeniu pembrolizumabem, 8 pacjentów zgłosiło ostrą postać choroby „przeszczep przeciw gospodarzowi” (GVHD), a 3 pacjentów zgłosiło przewlekłą postać GVHD, która w żadnym przypadku nie miała skutku śmiertelnego. U żadnego pacjenta nie wystąpiła choroba zarostowa żył wątrobowych. U jednego pacjenta stwierdzono zespół okołowszczepienny po przeszczepieniu.

## Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych podczas stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem w raku nerkowokomórkowym

W badaniu klinicznym z udziałem wcześniej nieleczonych pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym, którym podawano pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem obserwowano wyższe niż przewidywane zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (20%) i aminotransferazy asparaginianowej (13%) o nasileniu stopni 3. i 4. Mediana czasu do wystąpienia zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej wynosiła 2,3 miesiąca (zakres: od 7 dni do 19,8 miesiąca). U 94% pacjentów ze zwiększeniem aktywności aminotransferazy alaninowej co najmniej 3-krotnie powyżej GGN (stopnie 2-4, n=116), aktywność aminotransferazy alaninowej powróciła do stopni 0-1. U 59% pacjentów ze zwiększeniem aktywności aminotransferazy alaninowej zastosowano ogólnoustrojowe leczenie kortykosteroidami. U 92 (84%) pacjentów, u których reakcja ustąpiła wznowiono leczenie pembrolizumabem (3%) lub aksytynibem (31%) w monoterapii albo włączono ponownie oba te leki (50%). U 55% z tych pacjentów nie doszło do ponownego zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej ponad 3-krotnie powyżej GGN, natomiast u pacjentów, u których taka reakcja wystąpiła ponownie, doszło do jej ustąpienia we wszystkich przypadkach. Nie występowały zdarzenia ze strony wątroby o nasileniu w stopniu 5.

### Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych

U pacjentów leczonych pembrolizumabem w monoterapii zmianę wyjściowych wyników badań laboratoryjnych na nieprawidłowe wyniki stopnia 3. lub 4. odnotowano u następującego odsetka pacjentów: 9,9% – zmniejszenie liczby limfocytów, 7,9% – zmniejszenie stężenia sodu, 6,2% – zmniejszenie stężenia hemoglobiny, 5,5% - zwiększenie stężenia glukozy, 5,4% - zmniejszenie stężenia fosforanów, 3,3% - zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, 3,2% – zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, 2,7% - zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, 2,4% - zmniejszenie stężenia potasu, 2,1% - zwiększenie stężenia potasu, 2,0% - zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych, 1,9% – zmniejszenie liczby płytek krwi, 1,9% - zwiększenie stężenia wapnia, 1,8% – zwiększenie stężenia bilirubiny, 1,5% – zmniejszenie stężenia albumin, 1,5% – zmniejszenie stężenia wapnia, 1,4% – zwiększenie stężenia kreatyniny, 1,0% – zmniejszenie stężenia glukozy, 0,9% – zmniejszenie liczby leukocytów, 0,8% - zwiększenie stężenia magnezu, 0,5% - zwiększenie stężenia hemoglobiny, 0,5% - zwiększenie stężenia sodu, 0,2% - zmniejszenie stężenia magnezu.

U pacjentów leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią zmianę wyjściowych wyników badań laboratoryjnych na nieprawidłowe wyniki stopnia 3. lub 4. Odnotowano u następującego odsetka pacjentów: 37,7% - zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych, 25,8% - zmniejszenie liczby limfocytów, 25,2% - zmniejszenie liczby leukocytów, 20,3% - zmniejszenie stężenia hemoglobiny, 13,3% - zmniejszenie liczby płytek krwi, 11,3% - zmniejszenie stężenia sodu, 8,9% - zmniejszenie stężenia fosforanów, 7,2% - zmniejszenie stężenia potasu, 6,7% - zwiększenie stężenia glukozy, 5,8% - zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, 5,4% - zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, 3,6% - zmniejszenie stężenia wapnia, 3,4% - zwiększenie stężenia potasu, 2,8% - zmniejszenie stężenia albumin, 2,7% - zwiększenie stężenia kreatyniny, 2,3% - zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, 1,9% - zwiększenie stężenia bilirubiny, 1,7% - zwiększenie stężenia wapnia, 1,0% - zmniejszenie stężenia glukozy, 0,6% - zwiększenie stężenia sodu, 0,1% zwiększenie stężenia hemoglobin.

U pacjentów leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z aksytynibem lub lenwatynibem zmianę wyjściowych wyników badań laboratoryjnych na nieprawidłowe wyniki stopnia 3. lub 4. Odnotowano u następującego odsetka pacjentów: 23,0% - zwiększenie aktywności lipazy (nie oznaczone u pacjentów leczonych pembrolizumabem i aksytynibem), 12,0% - zmniejszenie liczby limfocytów, 11,4% - zmniejszenie stężenia sodu, 11,2% - zwiększenie aktywności amylazy, 11,2% - zwiększenie stężenia triglicerydów, 10,4% - zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, 8,9% - zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, 7,8% - zwiększenie stężenia glukozy, 7,3% - zmniejszenie stężenia fosforu, 6,8% - zmniejszenie stężenia fosforanów, 6,1% - zmniejszenie stężenia potasu, 5,1% - zwiększenie stężenia potasu, 4,5% - zwiększenie stężenia cholesterolu, 4,4% - zwiększenie stężenia kreatyniny, 4,2% - zmniejszenie stężenia hemoglobiny, 4,0% - zmniejszenie stężenia magnezu, 3,5% - zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych, 3,1% - zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, 3,0% - zmniejszenie liczby płytek krwi, 2,8% - zwiększenie stężenia bilirubiny, 2,2% - zmniejszenie stężenia wapnia, 1,7% - zmniejszenie liczby krwinek białych, 1,6% - zwiększenie stężenia magnezu, 1,5% - wydłużenie czasu protrombinowego (zwiększenie INR), 1,4% - zmniejszenie stężenia glukozy, 1,2% - zmniejszenie stężenia albuminy, 1,2% - zwiększenie stężenia wapnia, 0,4% - zwiększenie stężenia sodu, 0,1% - zwiększenie stężenia hemoglobiny.

#### Immunogenność

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów leczonych pembrolizumabem w monoterapii w dawce 2 mg/kg mc. co trzy tygodnie, 200 mg co trzy tygodnie lub 10 mg/kg mc. co dwa lub trzy tygodnie u 36 (1,8%) z 2034 pacjentów podlegających ocenie stwierdzono obecność związanych z leczeniem przeciwciał skierowanych przeciwko pembrolizumabowi, z czego u 9 pacjentów (0,4%) odnotowano przeciwciała neutralizujące skierowane przeciwko pembrolizumabowi. Nie stwierdzono cech wskazujących na zmianę farmakokinetyki ani profilu bezpieczeństwa w przypadku rozwoju przeciwciał wiążących lub neutralizujących skierowanych przeciwko pembrolizumabowi.

#### Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w monoterapii w dawce 2 mg/kg mc. podawanej co 3 tygodnie oceniano u 161 dzieci i młodzieży w wieku od 9 miesięcy do 17 lat z zaawansowanym czerniakiem, chłoniakiem lub z zaawansowanym, nawrotowym lub opornym na leczenie guzem litym z ekspresją PD-L1 w badaniu fazy I/II KEYNOTE-051. Populacja pacjentów z klasycznym chłoniakiem Hodgkinga (n=22) obejmowała pacjentów w wieku od 11 do 17 lat. Profil bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży był na ogół zbliżony do profilu obserwowanego u dorosłych leczonych pembrolizumabem. Do najczęściej występujących działań niepożądanych (zgłaszanych u co najmniej 20% dzieci i młodzieży) należały gorączka (33%), wymioty (30%), ból głowy (26%), bóle brzucha (22%), niedokrwistość (21%), kaszel (21%) i zaparcia (20%). Większość zgłaszanych działań niepożądanych w monoterapii miała nasilenie stopni 1 lub 2. U siedemdziesięciu sześciu (47,2%) pacjentów wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane stopnia 3. do 5., przy czym u 5 (3,1%) pacjentów odnotowano co najmniej jedno działanie niepożądane, które doprowadziło do zgonu. Częstości występowania obejmują wszystkie zgłaszane działania niepożądane produktu leczniczego, niezależnie od dokonanej przez badacza oceny związku przyczynowo-skutkowego.

#### 7.2.3.1.3 Kompetencje personelu

Przygotowywanie i podawanie:

- nie wstrząsać fiołki;
- ogrzać fiołkę do temperatury pokojowej (25°C lub poniżej);
- Przed rozcieńczeniem fiołkę z płynem można przechowywać poza lodówką (w temperaturze 25 °C lub poniżej) maksymalnie przez 24 godzin;
- Przed zastosowaniem produktów leczniczych podawanych drogą pozajelitową powinno się sprawdzić, czy nie zawierają nierozpuszczonych cząsteczek i czy nie są przebarwione. Koncentrat jest przezroczystym do lekko opalizującego, bezbarwnym do bladożółtego roztworem. Jeśli fiołka zawiera widoczne cząstki, należy ją wyrzucić;
- Pobrać wymaganą ilość koncentratu, maksymalnie 4 ml (100 mg) i dodać do worka infuzyjnego zawierającego 9 mg/ml (0,9%) roztwór chlorku sodu lub 50 mg/ml (5%) roztwór glukozy w celu otrzymania rozcieńczonego roztworu o końcowym stężeniu w zakresie od 1 do 10 mg/ml. Każda fiołka zawiera nadmiar 0,25 ml koncentratu (całkowita zawartość w fiołce to 4,25 ml), który zapewnia pobranie 4 ml koncentratu. Wymieszać rozcieńczony roztwór delikatnie odwracając worek;
- Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt po rozcieńczeniu należy zużyć natychmiast. Roztworu po rozcieńczeniu nie wolno zamrażać. Jeśli nie zostanie niezwłocznie podany wykazano, że produkt leczniczy KEYTRUDA zachowuje trwałość pod względem chemicznym i fizycznym przez 96 godzin w temperaturze 2 °C do 8 °C. Ten 96-godzinny czas przechowywania może obejmować do 6 godzin w temperaturze pokojowej (w 25 °C lub poniżej). Jeśli lek zostanie schłodzony w lodówce, przed użyciem fiołki i (lub) worki do podawania dożylnego muszą być pozostawione do momentu osiągnięcia temperatury pokojowej. W rozcieńczonym roztworze można zobaczyć przezroczyste do białych białkopodobne cząstki. Roztwór do wlewów należy podawać dożylnie w ciągu 30 minut używając sterylnego, niepirogenego wbudowanego lub dodatkowego filtra o średnicy porów 0,2-5 µm o małej zdolności wiązania białek;
- Nie podawać innych produktów leczniczych używając tego samego zestawu do wlewów dożylnych;
- Produkt leczniczy KEYTRUDA przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użycia. Wszelkie niezużyte pozostałości produktu znajdujące się w fiołce należy usunąć.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami [ChPL Keytruda].

#### **7.2.4 Status refundacyjny w Polsce i w innych krajach**

Pembrolizumab jest refundowany w Polsce w ramach dwóch programów lekowych (zgodnie z obwieszczeniem z dnia 20 kwietnia 2021 r):

- B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”,
- B.59 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”.

Poniżej zamieszczono informację o statusie refundacyjnym pembrolizumabu w leczeniu adjuwantowym osób dorosłych z rakiem nerkowokomórkowym (por. Tab. 12).

Tab. 12. Informacje na temat statusu refundacyjnego w innych krajach na dzień 9.01.2023 r.

Kraj	Wskazanie	Linia terapeutyczna	Status	Data refundacji
██████	████	██████████	██████████	██████████
██████	████	██████████	██████████	██████████
██████	████	██████████	██████████	██████████
██████	████	██████████	██████████	██████████
██████████	████	██████████	██████████	██████████
██████	████	██████████	██████████	██████████
██████	████	██████████	██████████	██████████
██████	████	██████████	██████████	██████████
██████	████	██████████	██████████	██████████
██████████	████	██████████	██████████	██████████

#### 7.2.4.1 Warunki refundacji dla pembrolizumabu

Niniejszy wniosek zakłada refundację pembrolizumabu w monoterapii w leczeniu adjuwantowym u osób dorosłych z rakiem nerkowokomórkowym z komponentą jasnokomórkową ze zwiększonym ryzykiem nawrotu po nefrektomii lub po nefrektomii i resekcji zmian przerzutowych.

Projekt programu przedstawiono poniżej (por. Aneks 3).

Tab. 13. Wnioskowany sposób finansowania.

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	Keytruda®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, kod EAN 05901549325126, ██████████
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach programu lekowego
<b>Poziom odpłatności</b>	bezpłatny
<b>Grupa limitowa</b>	1143.0, Pembrolizumab

CHB – cena hurtowa brutto; CZN – cena zbytu netto; PLN – polski złoty

Tab. 14. Wnioskowane wskazanie.

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	Zgodne z treścią zaproponowanego programu lekowego „Leczenie uzupełniające pacjentów z rakiem nerki (ICD-10 C64)”
---	---

<p><b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b></p>	<p><b>1. Leczenie uzupełniające raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej pembrolizumab</b></p> <p><b>1.1. Kryteria kwalifikacji</b></p> <p>1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie raka nerkowokomórkowego z komponentą jasnokomórkową</p> <p>2) pośrednie wysokie lub wysokie ryzyko wznowy raka nerki lub chory w stadium M1 bez objawów choroby (ang. NED, no evidence of disease)</p> <p>a) pośrednie-wysokie ryzyko:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pT2 ze stopniem złośliwości histologicznej 4 (ang. Grade 4) lub cechami mięsakowatymi;</li> <li>- pT3, każdy stopień złośliwości histologicznej bez zajęcia węzłów chłonnych (N0) lub przerzutów odległych (M0).</li> </ul> <p>b) wysokie ryzyko:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pT4, każdy stopień złośliwości histologicznej N0 i M0;</li> <li>- dowolny pT, każdy stopień złośliwości histologicznej z zajęciem węzłów chłonnych i M0.</li> </ul> <p>c) stadium M1 bez objawów choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- stan po wykonaniu nefrektomii radykalnej lub oszczędzającej i przeprowadzeniu doszczętnej resekcji przerzutów lub</li> <li>- stan po wykonaniu nefrektomii radykalnej lub oszczędzającej i przeprowadzeniu stereotaktycznej radioterapii wszystkich przerzutów z uzyskaniem ich remisji;</li> </ul> <p>3) brak wcześniejszego leczenia systemowego raka nerki lub radioterapii (nie dotyczy radioterapii stereotaktycznej przerzutów raka nerki);</p> <p>4) czas do rozpoczęcia leczenia uzupełniającego pembrolizumabem:</p> <p>a) w przypadku choroby ograniczonej do nerki (chorzy bez cechy M1) stosowanie pembrolizumabu należy rozpocząć przed upływem 12 tygodni od przeprowadzenia nefrektomii radykalnej lub oszczędzającej z uzyskaniem ujemnych marginesów chirurgicznych),</p> <p>b) w przypadku choroby z przerzutami (chorzy z cechą M1) stosowanie pembrolizumabu należy rozpocząć przed upływem 12 tygodni od leczenia miejscowego zmian przerzutowych;</p> <p>5) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;</p> <p>6) wiek od 18 roku życia;</p> <p>7) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami w aktualnej ChPL;</p> <p>8) Brak przeciwwskazań do stosowania leku określonych w aktualnej ChPL;</p> <p>9) stan sprawności 0-1 wg skali ECOG,</p> <p>10) nieobecność innych nowotworów złośliwych postępujących lub wymagających aktywnego leczenia w ciągu ostatnich 3 lat. Wyjątek stanowią nowotwory we wczesnym stadium (<i>in situ</i> lub stadium 1) leczone z założeniem radykalnym, przedinwazyjny rak szyjki macicy lub przedinwazyjny rak piersi oraz rak podstawnokomórkowy lub kolczystokomórkowy skóry poddane potencjalnie radykalnej terapii;</p> <p>11) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych wymagających leczenia systemowego (tj. leków modyfikujących przebieg choroby, kortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych) w ciągu ostatnich dwóch lat (terapia substytucyjna tyroksyną, insuliną lub kortykosteroidami z powodu niedoczynności przysadki/kory nadnerczy jest dozwolona);</p> <p>12) brak niedoborów odporności i niestosowanie przewlekłe systemowych leków steroidowych (w dawce przekraczającej 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego leku steroidowego) lub leków immunosupresyjnych w ciągu ostatnich 7 dni przed rozpoczęciem leczenia);</p>
--	--

	<p>13) wykluczenie czynnych zakażeń wymagających leczenia systemowego;  14) niewystępowanie stanów klinicznych, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają włączenie terapii.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>
--	---

#### 7.2.4.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla pembrolizumabu

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania pembrolizumabu ze środków publicznych w adjuwantowej terapii RCC u dorosłych pacjentów z pośrednio-wysokim lub wysokim ryzykiem nawrotu lub u pacjentów w stadium M1 NED raka nerki, w ramach programu lekowego. Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN. W związku z powyższym, pembrolizumab w leczeniu adjuwantowym kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne) [Ustawa refundacyjna 2011].

Biorąc pod uwagę fakt, iż w Polsce nie jest aktualnie refundowana żadna terapia w analizowanym wskazaniu, nie zachodzą przesłanki art. 13.3. [Ustawa refundacyjna 2011] i istnieje swoboda ustalania urzędowej ceny zbytu. Dodatkowo lek objęty wnioskowaniem jest obecnie finansowany w ramach dwóch programów lekowych (B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” oraz B.59 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”) i stanowi odrębną grupę limitową „1143.0, Pembrolizumab”.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

### 7.2.4.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Dotychczas nie wydano jakichkolwiek rekomendacji dotyczących finansowania ocenianej interwencji we wnioskowanym wskazaniu ze środków publicznych w Polsce.

Rekomendacje, a także wcześniejsze stanowiska i rekomendacje AOTMiT dotyczące finansowania pembrolizumabu w terapii raka nerki ze środków publicznych w Polsce przedstawiono w Tab. 17

Tab. 17. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie AOTMiT dotyczące terapii raka nerki.

Nr i data wydania	Stanowisko/Opinia RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 69/2020 z dnia 28 września 2020 roku; Rekomendacja nr 69/2020 z dnia 30 września 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-20 C 64), w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie.</p> <p>Uzasadnienie opinii</p> <p>Rak nerkowo-komórkowy (RCC) jest nowotworem złośliwym, wywodzącym się w większości przypadków z nabłonka cewek krętych bliższych. Stanowi około 80-90% wszystkich guzów nerek. Leczeniem z wyboru usunięcie chirurgiczne. Radioterapia stosowana jest tylko jako leczenie paliatywne (łagodzenie bólu). Klasyczna chemioterapia nie jest stosowana rutynowo. Zalecany leczeniem nieoperacyjnym RCC jest immunoterapia. Należy do niej wnioskowany produkt leczniczy Keytruda, który wspomaga odpowiedź limfocytów T, w tym przeciwnowotworową, poprzez zahamowanie wiązania Pd-1 z PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda, pembrolizumab, w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64) w ramach istniejącej grupy limitowej.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>Prezes agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii.</p>

#### 7.2.4.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych dla pembrolizumabu w terapii adjuwantowej w innych krajach

Ponizej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla produktu Keytruda® w terapii adjuwantowej. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (data ostatniego przeszukiwania: 28.04.2022 r.):

- Australia, PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*), <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au>
- Francja, HAS (*Haute Autorité de Santé*), <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia, Zorginstituut Nederland, <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Irlandia, NCPE Ireland (*National Centre for Pharmacoeconomics*), <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada, CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*), <http://www.cadth.ca>
- Niemcy, IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*), <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Norwegia, The Knowledge Centre for the Health Services, <https://www.fhi.no/en/>
- Nowa Zelandia, PHARMAC (*Pharmaceutical Management Agency of New Zealand*), <http://www.pharmac.health.nz>
- Szkocja, SMC (*Scottish Medicines Consortium*), <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- Szwecja, SBU (*Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Service*) <http://www.sbu.se/en/>
- Walia, AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*), <http://www.awmsg.org/>
- Wielka Brytania, NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*), <http://www.nice.org.uk/>

Odnaleziono rekomendacje refundacyjne dla produktu Keytruda® w leczeniu raka nerki. Wyniki przeprowadzonego przeszukania przedstawiono w Tab. 18.

**Tab. 18. Rekomendacje refundacyjne dla pembrolizumabu w leczeniu raka nerki.**

Agencja	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
<b>Terapia adjuwantowa</b>			
Irlandia, NCPE	W monoterapii jako leczenie adjuwantowe dorosłych z rakiem nerkowo-komórkowym o zwiększonym ryzyku nawrotu po nefrektomii lub po nefrektomii i resekcji zmian przerzutowych	brak	Zaleca się przeprowadzenie pełnej analizy HTA w celu oceny skuteczności klinicznej i efektywności kosztowej pembrolizumabu w porównaniu z obecnym standardem opieki.

Agencja	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
Kanada, CA-DTH 2022	Leczenie adjuwantowe dorosłych pacjentów z RCC o pośrednim lub wysokim ryzykiem nawrotu po nefrektomii lub po nefrektomii i resekcji zmian przerzutowych	Pozytywna (warunkowa)	<p>Zaleca się refundację preparatu Keytruda przez płatnika publicznego w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z RCC o średnio-wysokim lub wysokim ryzyku nawrotu po nefrektomii lub po nefrektomii i resekcji zmian przerzutowych, przy spełnieniu określonych warunków, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• lek Keytruda powinien być refundowany jedynie w przypadku przepisania go przez klinicystę z doświadczeniem w prowadzeniu RCC, w specjalistycznych klinikach posiadających doświadczenie w leczeniu systemowym i dostarczaniu immunoterapii, oraz</li> <li>• w przypadku obniżenia ceny leku Keytruda.</li> </ul> <p>Leku Keytruda nie należy stosować w połączeniu z innymi adjuwantowymi metodami leczenia raka.</p>
Szkocja, SMC, 2022	Jako monoterapia w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z RCC o zwiększonym ryzyku nawrotu po nefrektomii lub po nefrektomii i resekcji zmian przerzutowych		<p>Pembrolizumab (Keytruda®) jest dopuszczony do stosowania w ramach NHSScotland w monoterapii w leczeniu adiuwantowym dorosłych pacjentów RCC o zwiększonym ryzyku nawrotu po nefrektomii lub po nefrektomii i resekcji zmian przerzutowych.</p> <p>W badaniu III fazy pembrolizumab znacząco poprawił oceniane przez badaczy przeżycie wolne od choroby (DFS) w porównaniu z placebo.</p> <p>Jednocześnie wnioski ma ją zastosowanie wyłącznie w kontekście zatwierdzonego porozumienia NHS Scotland PAS dostarczającego wyniki dotyczące efektywności-kosztowej.</p>
Wielka Brytania, NICE 2022	Dorośli pacjenci z RCC ze zwiększonym ryzykiem nawrotu, po zabiegu nefrektomii lub po nefrektomii i resekcji zmian przerzutowych	Pozytywna (warunkowa)	<p>Pembrolizumab jest zalecany, w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, w adiuwantowym leczeniu raka nerkowokomórkowego o zwiększonym ryzyku nawrotu u dorosłych pacjentów po nefrektomii, z lub bez przeprowadzonej resekcji zmiany przerzutowej.</p> <p>Jednocześnie jest on zalecany tylko przy zachowaniu dostępu do leku zgodnie z obecnymi ustaleniami handlowymi, ponieważ szacunki efektywności kosztowej dla pembrolizumabu jako leczenia adjuwantowego mieszczą się w zakresie, który NICE zwykle uznaje za dopuszczalne wykorzystanie zasobów NHS.</p>

Agencja	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
<b>Leczenie RCC</b>			
Francja, HAS, 2020	Pacjenci z zaawansowanym ccRCC lub z RCC z komponentą jasnokomórkową w leczeniu pembrolizumabem w skojarzeniu z aktyty nibem jako terapia pierwszego rzutu	pozytywna	Korzyść kliniczna ze stosowania preparatu KEYTRUDA (pembrolizumab) w skojarzeniu z aktyty nibem jest znacząca w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego czysto jasnokomórkowego raka nerkowokomórkowego (RCC) lub z komponentą jasnokomórkową.
Kanada, CA-DTH 2020	Pacjenci z zaawansowanym ccRCC w leczeniu pembrolizumabem w skojarzeniu z aktyty nibem jako terapia pierwszego rzutu	pozytywna	Zespół ds. Wytycznych Klinicznych stwierdził, że istnieje ogólna korzyść kliniczna dla pembrolizumabu w skojarzeniu z aktyty nibem w pierwszej linii leczenia RCC. Oceniono, że zdarzenia niepożądane dla pembrolizumabu i aktyty nibu są na akceptowalnym poziomie.
Niemcy, IQWiG, 2020	Pacjenci z ccRCC z umiarkowanym lub niekorzystnym rokowaniem, w leczeniu pembrolizumabem w skojarzeniu z aktyty nibem, wcześniej nie stosujący leczenia	pozytywna	Wykazano znaczne dodatkowe korzyści zarówno w przypadku korzystnego, umiarkowanego i niekorzystnego profilu ryzyka.
Szkocja, SMC, 2020	Pacjenci z zaawansowanym ccRCC w leczeniu pembrolizumabem w skojarzeniu z aktyty nibem jako terapia pierwszego rzutu	pozytywna	Pembrolizumab, w skojarzeniu z aktyty nibem, jest wskazany w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC) u dorosłych.
Walia, AWMSG	Pacjenci z zaawansowanym ccRCC w leczeniu pembrolizumabem w skojarzeniu z aktyty nibem jako terapia pierwszego rzutu	negatywna	Rekomendacja negatywna ze względu na ocenę NICE.
Walia, AWMSG 2022	Dorośli pacjenci z RCC ze zwiększonym ryzykiem nawrotu, po zabiegu nefrektomii lub po nefrektomii i resekcji zmian przerzutowych	Produkt spełnia kryteria wykluczenia AWMSG ze względu na ocenę NICE*	Patrz: rekomendacja NICE 2022
Wielka Brytania, NICE	Pacjenci z zaawansowanym ccRCC w leczeniu pembrolizumabem w skojarzeniu	negatywna	Nie zaleca się stosowania pembrolizumabu z aktyty nibem w leczeniu wcześniej nieleczzonego, zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych.

Agencja	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
	z aksyty nibem jako terapia pierwszego rzutu		Dowody z krótkoterminowych badań klinicznych wskazują, że pembrolizumab z aksyty nibem jest skuteczniejszy niż sunitynib u osób z nieleczonym rakiem nerkowokomórkowym, ale nie jest pewne, czy istnieje długoterminowa korzyść. Oznacza to, że szacunki dotyczące opłacalności są niepewne.
<b>Brak rekomendacji</b>			
Holandia, Zorginstituut Nederland	brak	brak	nie odnaleziono rekomendacji
Australia, PBAC	brak	brak	nie odnaleziono rekomendacji
Norwegia, FHI	brak	brak	nie odnaleziono rekomendacji
Nowa Zelandia, Pharmac	brak	brak	nie odnaleziono rekomendacji
Szwecja, SBU	brak	brak	nie odnaleziono rekomendacji

\* stanowisko AWMMSG opublikowane na stronie internetowej zostało opublikowane 12 września 2022 r. to jest przed ukazaniem się ostatecznej, pozytywnej rekomendacji NICE (opublikowanej 16 września 2022 r.). Dlatego należy zakładać, że stanowisko AWMMSG odnosi się do dokumentu konsultacyjnego dotyczący oceny NICE z dnia 10 czerwca 2022 r., w którym NICE nie rekomendowała pembrolizumabu w analizowanym wskazaniu.

RCC – rak nerkowokomórkowy.

#### 7.2.4.5 Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie w Polsce nie jest finansowany żaden lek w leczeniu adjuwantowym jasnokomórkowego raka nerki.

### 7.3 Komparator

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi, z kolei w przypadku braku technologii opcjonalnych – z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiedni dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu [Rozporządzenie MZ 2021].

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych: „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].

### 7.3.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej interwencji – pembrolizumab (Keytruda®) w adjuwantowym leczeniu u dorosłych pacjentów z jasnokomórkowym rakiem nerki z pośrednio-wysokim lub wysokim ryzykiem nawrotu lub u pacjentów w stadium M1 NED raka nerki, u których wcześniej nie stosowano leczenia systemowego lub radioterapii z powodu raka nerki – brano pod uwagę stosowaną w Polsce praktykę kliniczną, ale również zebrane wytyczne dotyczące leczenia pacjentów w analizowanym wskazaniu.

Według zebranych wytycznych, obecnie podstawą adjuwantowego leczenia jest leczenie objawowe. Oceniana interwencja jest więc jedyną możliwą opcją terapeutyczną u pacjentów w badanym wskazaniu.

W związku z powyższym nie ma w Polsce leku, który mógłby stanowić komparator dla pembrolizumabu. Dlatego też biorąc pod uwagę Rozporządzenie MZ z 2021 roku [Rozporządzenie MZ 2021], które mówi, że w przypadku braku technologii opcjonalnej należy porównać się z naturalnym przebiegiem choroby, głównym komparatorem dla pembrolizumabu w praktyce klinicznej jest placebo.

### 7.4 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 pomiędzy porównywanymi interwencjami,
- a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania alternatywnych opcji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Zgodnie z wytycznymi Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków z 2018 r., dotyczącymi wyników końcowych w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w nowotworach i terapii biologicznych, do ważnych punktów końcowych należą:

- przeżycie całkowite (OS) – konieczna randomizacja, niekonieczne zaślepienie badania;
- wyniki końcowe dotyczące objawów – samoocena wyników leczenia przez pacjenta (PROs, ang. *patient-reported outcomes*); badania randomizowane zaślepienie;

- przeżycie wolne od choroby (DFS, ang. *disease-free survival*) – 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 bez progresji choroby (w tym zgonu; PFS) lub czas do progresji (TTP, ang. *time to progression*) – surogat, konieczna randomizacja, preferowane zaślepienie;
- ocena jakości życia [FDA 2018].

W analizie efektywności klinicznej uwzględniono punkty końcowe, które dotyczą jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz są istotne z perspektywy chorego, a jednocześnie były przedmiotem oceny w badaniach klinicznych.

Na podstawie włączonych do analizy randomizowanych badań klinicznych (RCT, ang. *randomized controlled trial*) oraz zgodnie z wytycznymi FDA i AOTMiT wybrano następujące klinicznie istotne punkty końcowe:

- przeżycie wolne od choroby (DFS, ang. *disease-free survival*),
- przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*),
- jakość życia.

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie włączonych do analizy randomizowanych badań klinicznych. W analizie opartej na badaniach RCT uwzględniono następujące końcowe parametry dotyczące bezpieczeństwa:

- Zdarzenia niepożądane
- Poważne i ciężkie zdarzenie niepożądane
- Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem
- Przerwanie leczenia z powodu występowania zdarzeń niepożądanych
- Zgon z dowolnej przyczyny
- Zgon z powodu występowania zdarzeń niepożądanych

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

## 7.5 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączone zostaną opracowania wtórne oraz badania pierwotne. W ramach analizy skuteczności eksperymentalnej włączone zostaną randomizowane badania kliniczne. Natomiast w ramach analizy skuteczności praktycznej i poszerzonej analizy



bezpieczeństwa uwzględnione zostaną również badania obserwacyjne i rejestry oraz badania jednoramienne (w analizie bezpieczeństwa).

## 8 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu (Keytruda®) w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym po zabiegu nefrektomii) u dorosłych pacjentów z jasnokomórkowym rakiem nerki z pośrednio-wysokim lub wysokim ryzykiem nawrotu lub pacjentów w stadium M1 NED raka nerki\*, u których wcześniej nie stosowano leczenia systemowego lub radioterapii z powodu raka nerki.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICOS przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tab. 19. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.**

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Leczenie pooperacyjne (adjuwantowe po zabiegu nefrektomii) u dorosłych pacjentów z jasnokomórkowym rakiem nerki z pośrednio-wysokim lub wysokim ryzykiem nawrotu lub pacjenci w stadium M1 NED raka nerki*, u których wcześniej nie stosowano leczenia systemowego lub radioterapii z powodu raka nerki
Interwencja (I)	pembrolizumab w monoterapii w dawce 200 mg co 3 tygodnie
Komparator (C)	placebo
Efekty zdrowotne (O)	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie wolne od choroby (DFS, ang. <i>disease-free survival</i>);</li> <li>• przeżycie całkowite, (OS, ang. <i>overall survival</i>);</li> <li>• jakość życia;</li> </ul> Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zdarzenia niepożądane</li> <li>• Poważne zdarzenie niepożądane</li> <li>• Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem</li> <li>• Przerwanie leczenia z powodu występowania zdarzeń niepożądanych</li> <li>• Zgon z dowolnej przyczyny</li> <li>• Zgon z powodu występowania zdarzeń niepożądanych</li> </ul>
Typy badań (S)	analiza skuteczności eksperymentalnej – randomizowane kontrolowane badania kliniczne, analiza skuteczności praktycznej – badania pragmatyczne z randomizacją, obserwacyjne badania kliniczne oraz badania opisowe, analiza bezpieczeństwa – kontrolowane badania kliniczne, badania pragmatyczne z randomizacją, kliniczne badania kontrolne bez randomizacji, badania jednoramienne, badania obserwacyjne lub opisowe

\* Ryzyko wznowy raka nerki zdefiniowano na podstawie klasyfikacji TNM i klasyfikacji Fuhrmana: a) pośrednio-wysokie ryzyko: cecha T2, stopień 4 lub podtyp sarkomatoidalny, N0, M0; cecha T3, dowolny stopień wg Fuhrmana, N0, M0; b) wysokie ryzyko: cecha T4, dowolny stopień wg Fuhrmana, N0, M0;

PICOS – populacja, interwencja, komparator, efekty zdrowotne, typ badań.; DFS – przeżycie wolne od choroby; NED – *no evidence of disease*; OS – przeżycie całkowite; PICOS – populacja, interwencja, komparator, efekty zdrowotne, typ badań.

# Aneks 1. Klasy zaleceń oraz poziomy wiarygodności danych

Tab. 20. Poziom dowodów wg ESMO.

Poziom dowodów	Definicja
I	dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanalizy dobrej jakości randomizowanych badań bez heterogeniczności
II	małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań o wykazanej heterogeniczności
III	prospektywne badania kohortowe
IV	retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne
V	badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów

Źródło: ESMO 2021

Tab. 21. Stopień zaleceń wg ESMO.

Stopień zaleceń	Definicja
A	mocne dowody skuteczności z istotną korzyścią kliniczną, silna rekomendacja
B	mocne lub umiarkowane dowody skuteczności, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie rekomendowane
C	niewystarczające dowody skuteczności lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem ani wadami (zdarzenia niepożądane, koszty itp.), opcjonalnie rekomendowane
D	umiarkowane dowody dotyczące braku skuteczności lub bezpieczeństwa, generalnie nie zalecane
E	mocne dowody dotyczące braku skuteczności lub bezpieczeństwa, nigdy nie zalecane

Źródło: ESMO 2021

Tab. 22. Stopień zaleceń wg NCCN 2022.

Stopień zaleceń	Definicja
1	rekomendacja na podstawie dowodów wysokiego poziomu, jednolita opinia członków NCCN, że interwencja jest właściwa
2A	rekomendacja na podstawie dowodów niższego poziomu, jednolita opinia członków NCCN, że interwencja jest właściwa
2B	rekomendacja na podstawie dowodów niższego poziomu, ogólna opinia członków NCCN, że interwencja jest właściwa
3	rekomendacja na podstawie dowodów jakiegokolwiek poziomu, istotna niezgodność członków NCCN, że interwencja jest właściwa

Źródło: NCCN 2022

## Aneks 2. Ankieta

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]				
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]					
[REDACTED]					
[REDACTED]					
[REDACTED]					
[REDACTED]					
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



## **Aneks 3. Program lekowy**

Poniżej przedstawiono uzgodniony z Ministerstwem Zdrowia i ekspertami klinicznym projekt programu lekowego „LECZENIE UZUPEŁNIAJĄCE RAKA NERKI (ICD-10 C 64)”.

## LECZENIE UZUPEŁNIAJĄCE RAKA NERKI (ICD-10 C 64)

### ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p><b>2. Leczenie uzupełniające raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej pembrolizumab</b></p> <p><b>2.1. Kryteria kwalifikacji</b></p> <p>1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie raka nerkowokomórkowego z komponentą jasnokomórkową</p> <p>2) pośrednie wysokie lub wysokie ryzyko wznowy raka nerki lub choroby w stadium M1 bez objawów choroby (ang. NED, no evidence of disease)</p> <p>a) pośrednie-wysokie ryzyko:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PT2 ze stopniem złośliwości histologicznej 4 (ang. Grade 4) lub cechami mięsakowatymi;</li> <li>- PT3, każdy stopień złośliwości histologicznej bez zajęcia węzłów chłonnych (N0) lub przerzutów odległych (M0).</li> </ul> <p>b) wysokie ryzyko:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PT4, każdy stopień złośliwości histologicznej N0 i M0;</li> <li>- dowolny pT, każdy stopień złośliwości histologicznej z zajęciem węzłów chłonnych i M0.</li> </ul> <p>c) stadium M1 bez objawów choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- stan po wykonaniu nefrektomii radykalnej lub oszczędzającej i przeprowadzeniu doszczętnej resekcji przerzutów lub</li> </ul>	<p><b>1. Pembrolizumab</b></p> <p>Dawkowanie oraz kryteria i sposób modyfikacji dawkowania prowadzone jest zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL).</p>	<p><b>4. Badania przy kwalifikacji do leczenia pembrolizumabem</b></p> <p>1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie raka nerkowokomórkowego z komponentą jasnokomórkową</p> <p>2) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>3) oznaczenia stężenia kreatyniny;</p> <p>4) oznaczenie stężenia bilirubiny;</p> <p>5) oznaczenie poziomu glukozy;</p> <p>6) oznaczenie jonogramu (sód, potas);</p> <p>7) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</p> <p>8) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</p> <p>9) oznaczenie stężenia hormonu tyreotropowego (TSH), stężenia FT3 i FT4;</p> <p>10) oznaczenie skorygowanego stężenia wapnia w surowicy;</p> <p>11) oznaczenie aktywności fosfatazy alkalicznej;</p> <p>12) oznaczenie antygenu HBs, przeciwciał anty HCV i anty HIV w zależności od wywiadu i wskazań klinicznych;</p>

<p>– stan p wykonaniu nefrektomii radykalnej lub oszczędzającej i przeprowadzeniu stereotaktycznej radioterapii wszystkich przerzutów z uzyskaniem ich remisji;</p> <p>3) brak wcześniejszego leczenia systemowego raka nerki lub radioterapii (nie dotyczy radioterapii stereotaktycznej przerzutów raka nerki);</p> <p>4) czas do rozpoczęcia leczenia uzupełniającego pembrolizumabem:</p> <p>a) w przypadku choroby ograniczonej do nerki (chorzy bez cechy M1) stosowanie pembrolizumabu należy rozpocząć przed upływem 12 tygodni od przeprowadzenia nefrektomii radykalnej lub oszczędzającej z uzyskaniem ujemnych marginesów chirurgicznych),</p> <p>b) w przypadku choroby z przerzutami (chorzy z cechą M1) stosowanie pembrolizumabu należy rozpocząć przed upływem 12 tygodni od leczenia miejscowego zmian przerzutowych;</p> <p>5) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;</p> <p>6) wiek od 18 roku życia;</p> <p>7) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami w aktualnej ChPL;</p> <p>8) Brak przeciwwskazań do stosowania leku określonych w aktualnej ChPL;</p> <p>9) stan sprawności 0-1 wg skali ECOG,</p> <p>10) nieobecność innych nowotworów złośliwych postępujących lub wymagających aktywnego leczenia w ciągu ostatnich 3 lat. Wyjątek stanowią nowotwory we wczesnym stadium (<i>in situ</i> lub stadium 1) leczone z założeniem radykalnym, przedinwazyjny rak szyjki macicy lub przedinwazyjny rak piersi oraz rak podstawnokomórkowy lub kolczystokomórkowy skóry poddane potencjalnie radykalnej terapii;</p> <p>11) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych wymagających leczenia systemowego (tj. leków modyfikujących przebieg choroby, kortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych) w ciągu ostatnich dwóch lat (terapia substytucyjna tyroksyną, insulina lub kortykosteroidami z powodu niedoczynności przysadki/kory nadnerczy jest dozwolona);</p>		<p>13) inne badania laboratoryjne w razie wskazań klinicznych;</p> <p>14) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym;</p> <p>15) badanie metodą komputerowej tomografii (KT) lub magnetycznego rezonansu (MR) mózgu, klatki piersiowej/jamy brzusznej/miednicy</p> <p>16) elektrokardiogram (EKG);</p> <p>17) pomiar ciśnienia tętniczego;</p> <p>18) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych.</p> <p>Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę skuteczności leczenia.</p> <p><b>5. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia</b></p> <p>1) morfologia krwi z rozmazem</p> <p>2) oznaczenia stężenia kreatyniny;</p> <p>3) oznaczenie stężenia bilirubiny;</p> <p>4) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</p> <p>5) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</p> <p>6) oznaczenie aktywności fosfatazy alkalicznej;</p> <p>7) oznaczenie poziomu glukozy;</p> <p>8) oznaczenie jonogramu (sód, potas, wapń);</p> <p>9) oznaczenie stężenia hormonu tyreotropowego (TSH), fT3 i fT4;</p>
---	--	--

<p>12) brak niedoborów odporności i niestosowanie przewlekłe systemowych leków steroidowych (w dawce przekraczającej 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego leku steroidowego) lub leków immunosupresyjnych w ciągu ostatnich 7 dni przed rozpoczęciem leczenia);</p> <p>13) wykluczenie czynnych zakażeń wymagających leczenia systemowego;</p> <p>14) niewystępowanie stanów klinicznych, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają włączenie terapii.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p><b>2.2. Określenie czasu leczenia w programie</b></p> <p>Leczenie pembrolizumabem trwa 51 tygodni (17 cykli 3-tygodniowych) lub do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu wcześniej, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p><b>2.3. Kryteria wyłączenia z programu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) progresja choroby zgodnie z aktualnymi kryteriami RECIST;</li> <li>2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na pembrolizumab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;</li> <li>3) ciąża i karmienie piersią;</li> <li>4) wystąpienie innych okoliczności, które w opinii lekarza uniemożliwiają kontynuowanie terapii;</li> <li>5) istotne klinicznie objawy toksyczności związane z leczeniem, które nie ustępują pomimo postępowania zgodnie z zaleceniami w ChPL;</li> <li>6) wystąpienie toksyczności wymagające odstawienia leczenia zgodnie z zaleceniami w ChPL;</li> </ol>		<p>10) elektrokardiogram (EKG)</p> <p>Badania wykonuje się przed każdym podaniem leku nie rzadziej niż co 6 tygodni z wyjątkiem:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>11) badanie ogólne moczu, TSH, FT3 i FT4 - co 6 tygodni;</li> <li>12) elektrokardiogram - ze wskazań klinicznych;</li> </ol> <p><b>6. Monitorowanie skuteczności leczenia</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. badanie metodą komputerowej tomografii (KT) lub magnetycznego rezonansu (MR) mózgu, klatki piersiowej/jamy brzusznej/miednicy</li> <li>2. inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych.</li> <li>3. badania monitorujące skuteczność powinny być wykonane tymi samymi metodami jak badania przy kwalifikacji do leczenia.</li> </ol> <p>Badania wykonuje się:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) badania klatki piersiowej/jamy brzusznej/miednicy wykonuje się nie rzadziej niż co 12 tygodni; obrazowanie mózgu i kości - w przypadku wystąpienia objawów klinicznych;</li> <li>2) przed zakończeniem leczenia;</li> <li>3) w chwili wyłączenia z programu, o ile wyłączenie nie nastąpiło z powodu udokumentowanej progresji choroby.</li> </ol>
--	--	---

<p>7) utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności uniemożliwiający kontynuację leczenia.</p>		<p>Wykonane badania obrazowe muszą umożliwić obiektywną ocenę skuteczności leczenia.</p> <p><b>7. Monitorowanie programu</b></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>
---	--	--

## Spis rysunków

Rys. 1. Wskaźnik 1-rocznych przeżyć względnych u chorych na nowotwory nerki w Polsce [KRN].....	16
Rys. 2. Wskaźnik 5-letnich przeżyć względnych u chorych na nowotwory nerki w Polsce [KRN].....	16
Rys. 3. Zachorowania na nowotwory nerki w Polsce w latach 2008-2010 w zależności od wieku [KRN].....	17
Rys. 4. Trendy zachorowalności na nowotwory nerki w Polsce w latach 1980-2010 [KRN]. .....	18
Rys. 5. Porównanie zachorowalności na nowotwory złośliwe nerki w Polsce i w krajach Unii Europejskiej [KRN]. ....	18
Rys. 6. Umieralność na nowotwory nerki w Polsce w latach 2008-2010 w zależności od wieku [KRN].....	19
Rys. 7. Trendy umieralności na nowotwory nerki w Polsce w latach 1965-2010 [KRN]. ....	19
Rys. 8. Porównanie umieralności na nowotwory nerki w Polsce i w krajach Unii Europejskiej (27) [KRN]. ....	20



# Spis tabel

Tab. 1. Skala Furmana. ....	11
Tab. 2. Klasyfikacja zaawansowanego raka nerki wg systemu TNM. ....	11
Tab. 3. Stopnie zaawansowania klinicznego TNM raka nerkowokomórkowego. ....	12
Tab. 4. Modele prognostyczne wg MSKCC i IMDC. ....	15
Tab. 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej. ....	24
Tab. 6. Liczba nowych zachorowań na raka nerki w populacji osób dorosłych (wiek 15+). .....	35
Tab. 7. Liczebność pacjentów z rakiem nerki o określonym podtypie histologicznym. ....	36
Tab. 8. Ryzyko wznowy raka nerki. ....	36
Tab. 9. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu. .....	37
Tab. 10. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.....	38
Tab. 11. Działanie niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych pembrolizumabem. ....	42
Tab. 12. Informacje na temat statusu refundacyjnego w innych krajach na dzień 9.01.2023 r.....	53
Tab. 13. Wnioskowany sposób finansowania. ....	53
Tab. 14. Wnioskowane wskazanie.....	53
.....	55
.....	56
Tab. 17. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie AOTMiT dotyczące terapii raka nerki. ....	57
Tab. 18. Rekomendacje refundacyjne dla pembrolizumabu w leczeniu raka nerki. ....	58
Tab. 19. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.....	65
Tab. 20. Poziom dowodów wg ESMO. ....	66
Tab. 21. Stopień zaleceń wg ESMO. ....	66
Tab. 22. Stopień zaleceń wg NCCN 2022.....	66

# Bibliografia

- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016
- Badowska-Kozakiewicz 2013** Badowska-Kozakiewicz A, Budzik M; Markery nowotworowe w rutynowej diagnostyce raka nerki; NOWOTWORY Journal of Oncology; 2013, volume 63, 6, 476-480.
- BIA Keytruda 2022** Pembrolizumab (Keytruda®) skojarzony z chemioterapią w I linii leczenia nie drobnokomórkowego raka płuc o typie niepłaskonabłonkowym. Analiza wpływu na budżet. Kraków 2018.
- Cancer Research UK** <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/kidney-cancer/stages-types-grades/types-grades#other>
- ChPL Keytruda** Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda®, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf), dostęp online: 2022.04.28.
- EAU 2022** European Association of Urology, Renal Cell Carcinoma, <https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>, ostatni dostęp: 28.04.2022 r.
- ESMO 2019** Escudier, B., Porta, C., Schmidinger, M., Rioux-Leclercq, N., Bex, A., Khoo, V., ... & Horwich, A. (2019). Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 30(5), 706-720.
- ESMO 2021** Powles, T., Albiges, L., Bex, A., Grünwald, V., Porta, C., Procopio, G., ... & De Velasco, G. (2021). ESMO clinical practice guideline update on the use of immunotherapy in early stage and advanced renal cell carcinoma. *Annals of Oncology*, 32(12), 1511-1519.
- FDA 2018** Food and Drug Administration. Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. 2018.
- Kamzol** Kamzol W. Zindywidualizowane leczenie chorych na raka nerkowokomórkowego. *Medycyna praktyczna*. <https://www.mp.pl/onkologia/nowo-twory/rak-nerki/196750,zindywidualizowane-leczenie-chorych-na-raka-nerkowokomorkowego>, ostatni dostęp: 2022.04.28.
- KCA 2010** Kidney Cancer Association. Poradnik. Wersja polska. Mamy raka nerki. Praktyczny przewodnik dla pacjentów i ich rodzin. Wydanie 2010.
- KRN** Krajowy Rejestr Nowotworów. [http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela\\_nowotwor](http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_nowotwor)
- Marconi 2021** Marconi, L., Sun, M., Beisland, C., Klatte, T., Ljungberg, B., Stewart, G. D., ... & Bex, A. (2021). Prevalence, disease-free, and overall survival of contemporary patients with renal cell carcinoma eligible for adjuvant checkpoint inhibitor trials. *Clinical Genitourinary Cancer*.
- NCCN 2022** National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. (NCCN Guidelines®). Kidney Cancer. NCCN Evidence Blocks™. Version 4.2022 - December 21, 2021.
- NCI 2022** National Cancer Institute. Renal Cell Cancer Treatment (PDQ®)-Health Professional Version, <https://www.cancer.gov/types/kidney/hp/kidney-treatment-pdq>, ostatni dostęp: 2022.04.28.
- NCI NIH** National Cancer Institute at the National Institutes of Health, <https://www.cancer.gov/pediatric-adult-rare-tumor/rare-tumors/rare-kidney-tumors/clear-cell-renal-cell-carcinoma>

<b>NICE 2019</b>	National Institute for Health and Care Excellence. NICE Pathways: Renal cancer overview. <a href="https://pathways.nice.org.uk/pathways/renal-cancer#content=view-node%3Anodes-service-organisation">https://pathways.nice.org.uk/pathways/renal-cancer#content=view-node%3Anodes-service-organisation</a> , ostatni dostęp: 28.04.2022 r.
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2022 r. <a href="https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych">https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych</a> , ostatni dostęp: 2022.04.27.
<b>Palumbo 2019</b>	Palumbo, C., Mazzone, E., Mistretta, F. A., Knipper, S., Perrotte, P., Shariat, S. F., ... & Karakiewicz, P. I. (2020). A plea for optimizing selection in current adjuvant immunotherapy trials for high-risk nonmetastatic renal cell carcinoma according to expected cancer-specific mortality. <i>Clinical genitourinary cancer</i> , 18(4), 314-321.
<b>PTOK 2013</b>	Stelmach A, Wysocki AJ, Fijuth J, Potemski P. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2013 r.: Tom I. Nowotwory układu moczowo-płciowego. <i>Rak nerki. Via Medica</i> . 2013;1:369-377.
<b>PTOK 2021</b>	Wysocki P., Chłosta P., Chrzan R., Czech A. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku nerkowokomórkowym – aktualizacja. <i>Via Medica</i> 2021, tom 7, nr 4
<b>Quayyum 2013</b>	Qayyum T, McArdle P, Orange C et al. Reclassification of the Fuhrman grading system in renal cell carcinoma-does it make a difference?; <i>Springerplus</i> . 2013; 2: 378.
<b>Rozporządzenie MZ 2012</b>	Rozporządzenie z dnia 2 kwietnia 2012 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.
<b>Szczeklik 2021</b>	Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2021.
<b>Ustawa refundacyjna 2011</b>	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)
<b>Zhou 2013</b>	Zhou M, He H. Pathology of Renal Cell Carcinoma, <i>Current Clinical Urology</i> . 2013.
<b>Zyśk 2013</b>	Zyśk R, Wójcik-Klikiewicz B, Rak nerkowokomórkowy – wyniki leczenia i skutki ekonomiczne wobec refundacyjnych możliwości w Polsce. <i>NOWOTWORY Journal of Oncology</i> 2013, volume 63, number 3, 241-249.