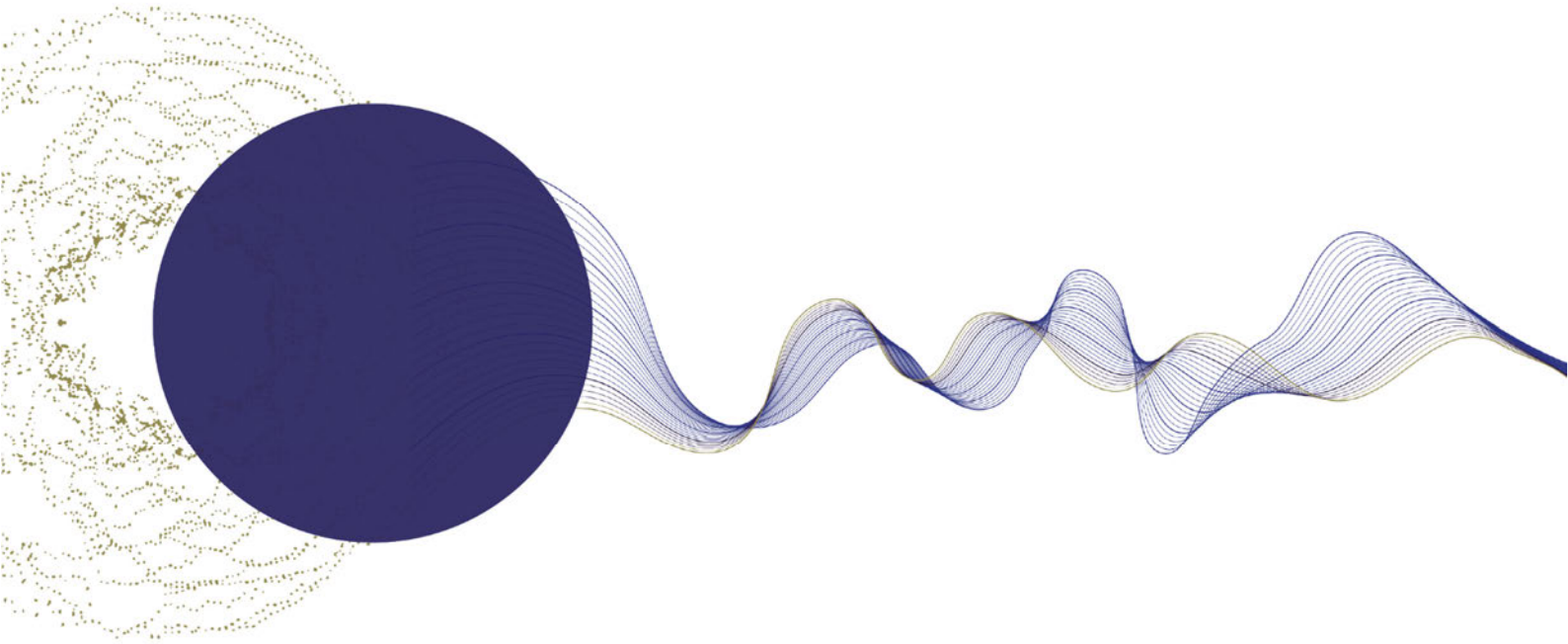


ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Pembrolizumab (Keytruda®) w formie do podania podskórnego

WERSJA 2.0,
LUTY 2026, KRAKÓW

[redacted]

hta consulting

HTA Consulting

ul. Starowiślna 17/3, 31-038 Kraków
tel.: +48 (0) 12 421-88-32

www.hta.pl

Projekt zakończono: 23 lutego 2026 roku (wersja 1.0)

W dniu 21 września 2026 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OTAD.4131.15.2026,OTAD.4131.16.2026,OTAD.4131.17.2026,OTAD.4131.18.2026,OTAD.4131.19.2026, OTAD.4131.20.2026,OTAD.4131.21.2026,OTAD.4131.22.2026,OTAD.4131.23.2026, OTAD.4131.24.2026, OTAD.4131.25.2026

dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego (wersja 2.0). W ramach prac zaktualizowano rozdziały APD 2.1, 2.4, 3.1, 3.3., 4.2.3 4.6.3, 4.8.3, 4.10.3, Aneks A oraz dodano Aneks B.

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

MSD Sp. z.o.o.

Ul. Chłodna 51
00-867 Warszawa

Spis treści

Indeks skrótów ... 5
1. Cel analizy problemu decyzyjnego ... 6
2. Pembrolizumab w formie do podania podskórnego ... 7
2.1. Problem zdrowotny ... 7
2.2. Podskórna i dożylna forma podania pembrolizumabu ... 10
2.2.1. Charakterystyka terapii ... 10
2.2.2. Preferencje i satysfakcja pacjentów ze stosowania podskórnej formy podania pembrolizumabu ... 11
2.2.3. Wpływ stosowania pembrolizumabu w formie podskórnej na koszty i zasoby ochrony zdrowia ... 14
2.3. Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące podskórnej formy podania pembrolizumabu ... 18
2.4. Status rejestracyjny i refundacyjny pembrolizumabu ... 19
2.5. Rekomendacje finansowe dotyczące podskórnej formy podania pembrolizumabu ... 21
2.6. Aktualna praktyka kliniczna ... 22
2.7. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii ... 24
3. Definiowanie problemu decyzyjnego ... 26
3.1. Populacja ... 26
3.2. Interwencja ... 28
3.3. Komparator ... 29
3.4. Punkty końcowe ... 29
3.5. Metodyka ... 30
4. Pembrolizumab w obecnie refundowanych wskazaniach lub we wskazaniach będących przedmiotem toczących się procesów refundacyjnych ... 31
4.1. Rak jelita grubego (PrL B.4) ... 31
4.1.1. Problem zdrowotny ... 31
4.1.2. Wytyczne praktyki klinicznej ... 33
4.1.3. Aktualny status refundacyjny ... 35
4.2. Rak dróg żółciowych (PrL B.5) ... 35
4.2.1. Problem zdrowotny ... 35
4.2.2. Wytyczne praktyki klinicznej ... 37
4.2.3. Aktualny status refundacyjny ... 38
4.3. Rak płuca (PrL B.6) ... 38
4.3.1. Problem zdrowotny ... 38
4.3.2. Wytyczne praktyki klinicznej ... 41
4.3.3. Aktualny status refundacyjny ... 43
4.4. Rak piersi (PrL B.9. FM) ... 44
4.4.1. Problem zdrowotny ... 44
4.4.2. Wytyczne praktyki klinicznej ... 45
4.4.3. Aktualny status refundacyjny ... 47
4.5. Rak nerki (PrL B.10) ... 47
4.5.1. Problem zdrowotny ... 47

4.5.2. Wytyczne praktyki klinicznej ... 49
4.5.3. Aktualny status refundacyjny ... 52
4.6. Rak głowy i szyi (PrL B.52) ... 52
4.6.1. Problem zdrowotny ... 52
4.6.2. Wytyczne praktyki klinicznej ... 55
4.6.3. Aktualny status refundacyjny ... 57
4.7. Rak przełyku (PrL B.58) ... 58
4.7.1. Problem zdrowotny ... 58
4.7.2. Wytyczne praktyki klinicznej ... 59
4.7.3. Aktualny status refundacyjny ... 61
4.8. Rak żołądka (PrL B.58) ... 61
4.8.1. Problem zdrowotny ... 61
4.8.2. Wytyczne praktyki klinicznej ... 63
4.8.3. Aktualny status refundacyjny ... 64
4.9. Czerniak skóry lub błon śluzowych (PrL B.59) ... 64
4.9.1. Problem zdrowotny ... 64
4.9.2. Wytyczne praktyki klinicznej ... 67
4.9.3. Aktualny status refundacyjny ... 69
4.10. Rak urotelialny (PrL B.141.FM) ... 70
4.10.1. Problem zdrowotny ... 70
4.10.2. Wytyczne praktyki klinicznej ... 72
4.10.3. Aktualny status refundacyjny ... 75
4.11. Rak endometrium (PrL B.148) ... 75
4.11.1. Problem zdrowotny ... 75
4.11.2. Wytyczne praktyki klinicznej ... 77
4.11.3. Aktualny status refundacyjny ... 79
4.12. Rak szyjki macicy (PrL B.149) ... 79
4.12.1. Problem zdrowotny ... 79
4.12.2. Wytyczne praktyki klinicznej ... 81
4.12.3. Aktualny status refundacyjny ... 82
Bibliografia ... 83
Spis tabel i wykresów ... 89
Aneks A. Charakterystyka interwencji i komparatora ... 91
A.1. Pembrolizumab ... 91
A.1.1. Pembrolizumab w postaci roztworu do wstrzykiwań (podanie podskórne) ... 96
A.1.2. Pembrolizumab w postaci roztworu do infuzji (podanie dożylne) ... 100
Aneks B. Sytuacja refundacyjna we wskazaniach będących przedmiotem wniosku refundacyjnego dla pembrolizumabu w formie do podania podskórnego ... 107

Indeks skrótów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CDA-AMC/CADTH	Kanadyjska Agencja HTA *(Canada's Drug Agency-l'Agence des médicaments du Canada/Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)*
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
EMA	Europejska Agencja Leków *(European Medicines Agency)*
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologiczne (*European Society for Medical Oncology*)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków *(Food and Drug Administration)*
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*)
HAS	Francuska agencja HTA *(Haute Autorité de Santé)*
IV	Podanie dożylne *(Intravenous)*
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
NCCN	Narodowa Sieć Ośrodków Onkologicznych w USA (*National Comprehensive Cancer Network*)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja HTA *(National Institute for Health and Clinical Excellence)*
PBAC	Australijska agencja HTA *(Pharmaceutical Benefits Advisory Committee)*
PBR	Pembrolizumab
PICO	Akronim pytania klinicznego: populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe (*Population, Intervention, Comparator, Outcome*)
PrL	Program lekowy
SC	Podanie podskórne *(Subcutaneous)*
SMC	Szkocka agencja HTA

1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analiz oceny technologii medycznych (HTA), które będą częścią wniosku o finansowanie podskórnej (SC, ang. subcutaneous) formy podania pembrolizumabu (Keytruda®, PBR) stosowanego w pełnym zakresie refundowanych i będących w toku procesu refundacyjnego wskazań dla dożylnej formy podania pembrolizumabu.

W ramach analizy problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego,
- przedstawienie aktualnych standardów postępowania dotyczących pembrolizumabu w podskórnej formie podania w Polsce i na świecie,
- przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego pembrolizumabu w Polsce,
- analizę rekomendacji dotyczących finansowania pembrolizumabu w podskórnej formie podania wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie,
- definicję PICO oraz zakres i metodykę analiz oceny technologii medycznych wymaganych do wnioskowania o finansowanie pembrolizumabu w podskórnej formie podania ze środków publicznych.

2. Pembrolizumab w formie do podania podskórnego

2.1. Problem zdrowotny

Wniosek o finansowanie pembrolizumabu w postaci do podania podskórnego obejmuje łącznie 24 wskazania onkologiczne (Tabela 1), odpowiadające wskazaniom dla pembrolizumabu w postaci dożylnej, które są obecnie objęte refundacją w ramach 11 programów lekowych (PrL), a także wskazaniom, dla których wydano pozytywną decyzję refundacyjną ze skutkiem od 1 października 2026 r. lub w odniesieniu do których, w momencie opracowania niniejszej analizy (wersja 2.0) proces refundacyjny pozostawał w toku tj w.:

- raku jelita grubego (PrL B.4),
- raku dróg żółciowych (Prl B.5),
- raku płuca (PrL B.6),
- raku piersi (PrL B.9.FM),
- raku nerki (PrL B.10),
- raku narządów głowy i szyi (PrL B.52),
- raku przełyku i raku żołądka (PrL B.58),
- czerniaku skóry lub błon śluzowych (PrL B.59),
- raku urotelialnym (PrL B.141.FM),
- raku endometrium (PrL B.148),
- raku szyjki macicy (PrL B.149).

W treści każdego z ww. PrL opisany jest zakres refundacji pembrolizumabu obejmujący kryteria kwalifikacji, w tym linię leczenia systemowego i schemat terapii (monoterapia lub skojarzenie z innym leczeniem).

W Rozdz. 4 opisano **problemy zdrowotne dla poszczególnych wskazań**, w tym definicje, epidemiologię, przebieg i rokowanie pacjentów, a także podsumowanie aktualnych zaleceń terapeutycznych i aktualny status refundacji.

Należy zaznaczyć, że każde obecnie refundowane i będące w toku procesu refundacyjnego wskazanie pembrolizumabu podawanego dożylnie było przedmiotem analiz HTA oraz oceny AOTMiT. Przedmiotem oceny AOTMiT były także 4 wskazania dla pembrolizumabu w formie do podania dożylnego, które uzyskały pozytywną decyzję refundacyjną od 1 października 2026 roku oraz jedno wskazanie, które w momencie uzupełniania minimalnych wymagań dla analiz dołączanych do wniosku refundacyjnego (wrzesień 2026 roku) jest w toku procesu refundacyjnego. W każdej z analiz poddanych ocenie AOTMiT szeroko odniesiono się do poszczególnych problemów zdrowotnych, w tym m.in.,

epidemiologii, wytycznych postępowania terapeutycznego rozpoznania choroby, obrazu klinicznego czy obciążeń społeczno-ekonomicznych związanych z nowotworami.

[redacted]

Tabela 1.
Zestawienie wnioskowanych wskazań dla PBR SC oraz ocen PBR IV przeprowadzonych przez AOTMiT dla wskazań obecnie refundowanych lub będących w toku procesu refundacyjnego

Numer zlecenia	Wskazanie	Rok oceny	Wynik oceny		Program lekowy (data rozpoczęcia refundacji) [1]
			Opinia Rady Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa	
36/2022	I linia leczenia raka jelita grubego	2022	**Pozytywna**	**Pozytywna**; warunek: obniżenie kosztów terapii i zmniejszenie całkowitego wpływu na budżet płatnika	B.4 (1.03.2023)
062/2017	I linia leczenia NDRP	2017	**Pozytywna**; warunek: zapewnienie efektywności kosztowej; brak akceptacji RSS	**Pozytywna**; warunek: zapewnienie efektywności kosztowej	B.6 (1.05.2018)
167/2025	I linia zaawansowanego raka dróg żółciowych	2025	**Pozytywna**; zalecenie: pogłębienie RSS	**Pozytywna; warunek:** obniżenie kosztu terapii do co najmniej ceny durwalumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną	B.5 (1.10.2026)*
131/2019	I linia leczenia NDRP o typie niepłaskonabłonkowym	2019	**Pozytywna**; warunek: uwzględnienie uwag Rady	**Pozytywna**; warunek: obniżenie ceny leku lub pogłębienie RSS; **Negatywna** dla subpopulacji PD-L1 ≥50%	B.6 (1.01.2023)
275/2019	I linia leczenia NDRP o typie płaskonabłonkowym	2019	**Pozytywna**; **Negatywna** dla subpopulacji PD-L1 ≥50%	**Pozytywna**; warunek: obniżenie ceny leku lub zaproponowanie instrumentu RSS zgodnie z uwagami. **Negatywna** dla subpopulacji PD-L1 ≥50%	B.6 (1.01.2023)
185/2024	Leczenie neoadjuwantowe i adjuwantowe w raku płuca	2024	**Pozytywna**	**Pozytywna**; warunek: dodatkowy RSS zabezpieczający CAP	B.6 (1.10.2024)
186/2024	Leczenie adjuwantowe NDRP w raku płuca	2024	**Pozytywna**	**Negatywna**	B.6 (1.07.2025 r.)
111/2022	≥I linia leczenia miejscowo nawrotowego potrójnie ujemnego raka piersi	2022	**Pozytywna**; zalecenie: pogłębienie RSS	**Pozytywna**	B.9.FM (1.07.2023)
113/2022	Leczenie neoadjuwantowe i adjuwantowe potrójnie ujemnego raka piersi	2022	**Pozytywna**; zalecenie: pogłębienie RSS	**Negatywna**	B.9.FM
120/2022	Leczenie adjuwantowe raka nerki	2022	**Pozytywna**; uwaga do RSS: dodatkowe	**Negatywna**	B.10 (1.09.2023)

Numer zlecenia	Wskazanie	Rok oceny	Wynik oceny		Program lekowy (data rozpoczęcia refundacji) [1]
			Opinia Rady Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa	
			obniżenie ceny leku. Uwagi do PrL		
195/2025	I linia leczenia raka nerkowokomórkowego	2025	**Negatywna:** uwagi do efektów klinicznych, profilu bezpieczeństwa oraz analizy wpływu na budżet	**Negatywna**	B.10 (1.10.2026)*
62/2021	I linia leczenia płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi	2021	Pozytywna	**Pozytywna**; warunek: pogłębienie RSS	B.52 (1.09.2022)
26/2026	Leczeniu neoadiuwantowe i adiuwantowe miejscowo zaawansowanego, resekcyjnego płaskonabłonkowego raka głowy i szyi	2026	Negatywna: niekompletne dane naukowe, obciążenie budżetu płatnika, refundacja tylko w 2/30 krajów[a]	Negatywna: niedojrzałość danych klinicznych, wzrost wydatków płatnika publicznego	B.52 [2] * (w toku procesu refundacyjnego)
016/2022	I linia leczenia raka przełyku	2022	**Negatywna**; uwagi do PrL. **Pozytywna**; warunek: obniżenie ceny leku	**Pozytywna**; warunek: [zapisy niejawne]	B.58 (1.03.2023)
207/2025	I linia leczenia raka żołądka i lub połączenia żołądkowo-przełykowego (HER2-dodatniego)	2026	**Negatywna:** uwagi dotyczące obciążenia budżetu, profilu bezpieczeństwa i brak badań dotyczących rzeczywistej praktyki	**Pozytywna;** warunek dotyczący RSS [zapisy niejawne]	B.58 (1.10.2026)*
208/2025	I linia leczenia raka żołądka i lub połączenia żołądkowo-przełykowego (HAR2-ujemnego)	2026	**Pozytywna**; warunek: pogłębienie RSS	**Pozytywna**; warunek dotyczący RSS [zapisy niejawne]	B.58 (1.10.2026)*
148/2015	Leczenie zaawansowanego czerniaka	2015	**Pozytywna**; uwagi: w ramach jednego PrL, cena leku obniżona do poziomu zapewniającego efektywność kosztową, RSS powinien być oparty o efekty leczenia.	**Pozytywna**; uwagi: w ramach jednego PrL	B.59 (1.07.2016)
121/2019	Leczenie adjuwantowe czerniaka	2019	**Negatywna**; istotne zastrzeżenia do PrL	**Pozytywna**; warunek: zaproponowanie RSS	B.59 (1.09.2020)
015/2024		2024	**Negatywna**	**Negatywna**	B.59 (1.10.2024)
226/2024	Leczenie zaawansowanego raka urotelialnego	2024	**Pozytywna; Negatywna** dla pacjentów z ECOG 2	**Pozytywna**; warunek: dodatkowy RSS zabezpieczający CAP	B.141.FM (1.07.2025)
074/2024	>I linia leczenia raka endometrium	2024	**Negatywna**	**Negatywna**	B.148 (1.10.2024)
032/2025	I linia leczenia raka endometrium	2025	**Negatywna**	**Negatywna**	B.148 (30.06.2025)
140/2023	I linia leczenia raka szyjki macicy	2023	**Pozytywna**	**Pozytywna**; warunek: [zażółcone]	B.159 (1.04.2024)

Numer zlecenia	Wskazanie	Rok oceny	Wynik oceny		Program lekowy (data rozpoczęcia refundacji) [1]
			Opinia Rady Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa	
033/2025	I linia leczenia raka szyjki macicy	2025	**Pozytywna**; warunek: pogłębienie RSS	**Pozytywna**; warunek: pogłębienie RSS	B.159 30.06.2025

* Kolorem szarym oznaczono wskazania dla pembrolizumabu do podania dożylnego, które uzyskają refundację zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 16 września 2026 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2026 roku [1]. Ponadto kolorem szarym oznaczono wskazanie obejmującego pacjentów z zaawansowanym, resekcyjnym płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi, które w momencie opracowywania analizy w wersji 2.0 jest przedmiotem procesu refundacyjnego

2.2. Podskórna i dożylna forma podania pembrolizumabu

2.2.1. Charakterystyka terapii

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) we wrześniu 2025 roku, a Europejska Agencja Leków (EMA, ang. European Medicines Agency) w listopadzie tego samego roku zarejestrowały pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda®) do stosowania w postaci roztworu do wstrzykiwań drogą podskórną (SC). Uprzednio jedyną dostępną formą podania pembrolizumabu była forma dożylna (IV). Schemat dawkowania podskórnego pembrolizumabu pozostaje taki sam jak formy dożylnej tj. w zależności od dawki co 3 lub co 6 tygodni i można go stosować w każdym wskazaniu, w którym została zarejestrowana dożylna postać leku [3, 4].

Rejestracja pembrolizumabu w formie podskórnej opiera się na wynikach kluczowego badania Felip 2025 (3475A-D77), w którym porównano pembrolizumab w formie podskórnej z pembrolizumabem w formie dożylnej podawanych co 6 tygodni w skojarzeniu z chemioterapią, u pacjentów z nieleczonym wcześniej przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) bez obecności mutacji EGFR, ALK lub ROS1. Badanie Felip 2025 wykazało zbliżone poziomy ekspozycji farmakokinetycznej obu porównywanych form leku tj. podskórnej i dożylnej, co przekładało się na podobną skuteczność mierzoną odsetkiem pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie (ORR: 45% vs 42%), a także brakiem istotnych statystycznie różnic w przeżyciu całkowitym pacjentów i przeżyciu wolnym od progresji choroby.

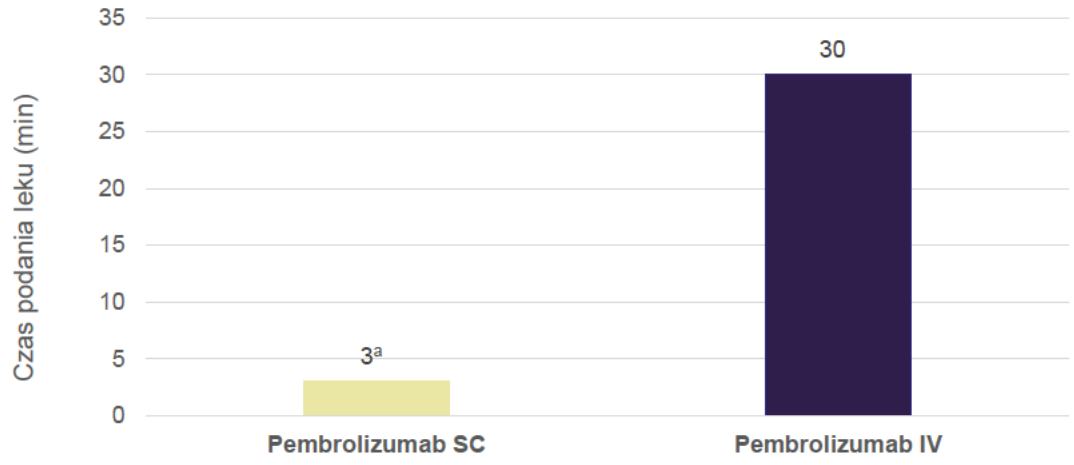
Pembrolizumab w formie do podania podskórnego zawiera substancję pomocniczą berahyaluronidazę alfa, która rozkłada kwas hialuronowy w tkance podskórnej i ułatwia wchłanianie leku. Zarejestrowane zostały dwie dawki pembrolizumabu do podania podskórnego tj. 395 mg i 790 mg, które należy podawać odpowiednio co 3 i co 6 tygodni. Pembrolizumab w formie do podania podskórnego występuje w postaci roztworu gotowego do wstrzykiwań (nie wymaga wcześniejszego przygotowania). To co odróżnia obie formy pembrolizumabu to czas trwania podania. Iniekcja formy podskórnej w zależności od dawki trwa 1 lub 2 minuty, natomiast infuzja dożylna leku zajmuje 30 min (Tabela 2, Wykres 1).

Tabela 2.
Porównanie formy podskórnej i dożylnej pembrolizumabu na podstawie ChPL [5]

Kategoria	PBR SC	PBR IV
Schemat dawkowania	395 mg podawane co 3 tygodnie lub 790 mg podawane co 6 tygodni	200 mg podawane co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodnie[a]
Czas podania	Dawka 395 mg: 1 min Dawka 790 mg: 2 min	Zwykle infuzja IV przez 30 minut
Zawartość substancji czynnej	pembrolizumab + berahyaluronidaza alfa t (PH20)	pembrolizumab

IV - podanie dożylne (intravenous); PBR – pembrolizumab; SC – podanie podskórne (*subcutaneous*).
a) Zalecana dawka PBR IV w monoterapii u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z klasycznym chłoniakiem Hodgkina lub pacjentów w wieku 12 lat i starszych z czerniakiem to 2 mg/kg masy ciała (mc.) (maksymalnie do 200 mg) co 3 tygodnie. Należy jednak wskazać, że PBR IV nie jest obecnie wskazany w populacji pacjentów z chłoniakiem Hodgkina oraz u pacjentów pediatrycznych z czerniakiem.

Wykres 1.
Czas podania formy podskórnej i dożylnej pembrolizumabu [5]



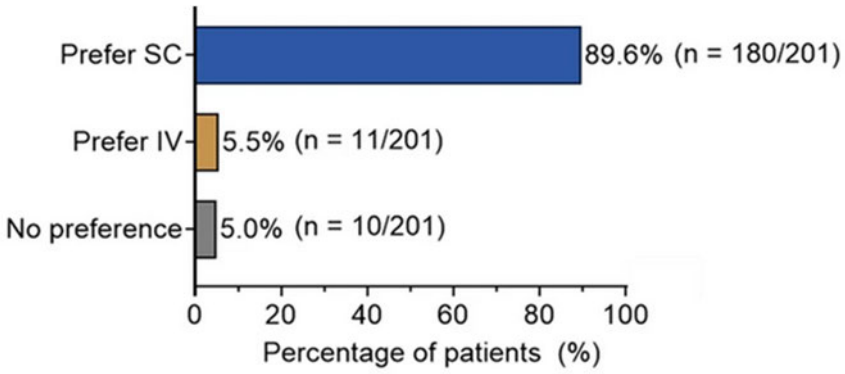
a) Czas maksymalny.

2.2.2. Preferencje i satysfakcja pacjentów ze stosowania podskórnej formy podania pembrolizumabu

Ze względu na wysokie wskaźniki epidemiologiczne, choroby onkologiczne stanowią ważne wyzwanie społeczno-ekonomiczne. Nowotwory wpływają negatywnie na jakość życia pacjentów oraz ich opiekunów.

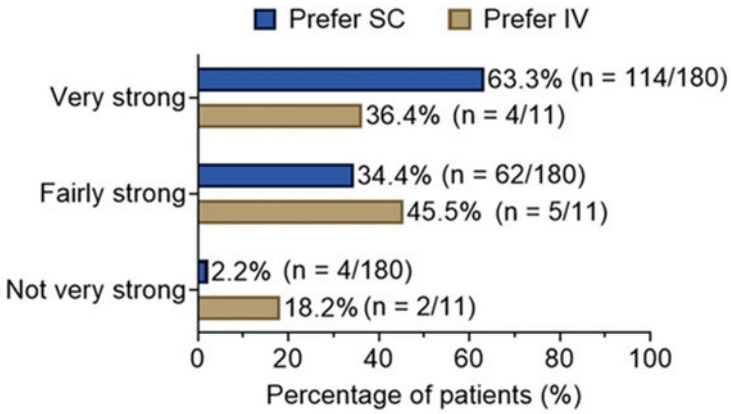
Wyniki amerykańskiego badania ankietowego Epstein 2025 z udziałem pacjentów onkologicznych ujawniły silną preferencję pacjentów dotyczącą przyjmowania podskórnej formy leków. Spośród wszystkich 201 ankietowanych **90%** z nich wskazywało preferencję stosowania podskórnej postaci leku, a jedynie 5,5% wskazywało na postać dożylną. Pozostali uczestnicy badania (około 5%) nie wykazywali żadnych preferencji dotyczących formy podania leku (Wykres 2). Wśród pacjentów wskazujących na formę podskórną leków, aż 63% wykazywało bardzo silną preferencję (Wykres 3) [6].

Wykres 2.
Preferencje pacjentów onkologicznych dotyczące stosowanej formy podania leku



Źródło grafiki: publikacja Epstein 2025 [6].

Wykres 3.
Poziom preferencji pacjentów onkologicznych dotyczący rodzaju formy podania leku

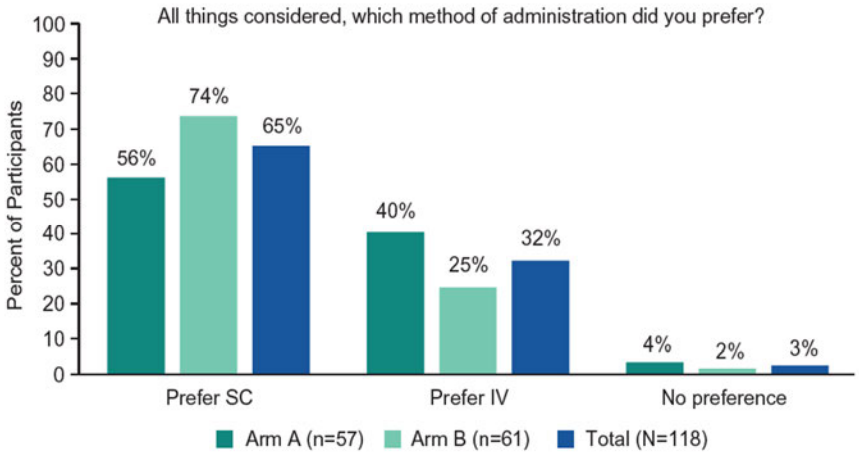


Źródło grafiki: publikacja Epstein 2025 [6].

Potwierdzeniem preferowania przez pacjentów formy podskórnej leku względem podania dożylnego są wyniki randomizowanego badania klinicznego Casarini 2025, w ramach którego pacjenci z rakiem płuca, czerniakiem lub rakiem nerki naprzemiennie stosowali pembrolizumab w formie do podania podskórnego i pembrolizumab w formie do podania dożylnego. Głównym celem badania było określenie preferencji pacjentów jak również personelu medycznego odnośnie do formy podania pembrolizumabu [7]. Spośród 118 pacjentów biorących udział w badaniu **65% wskazała, że preferuje pembrolizumab w formie podskórnej względem formy dożylnej**. Pozostali pacjenci (32%) preferowali bardziej pembrolizumab do podania dożylnego lub nie mieli określonej preferencji (3%, Wykres 4) [7].

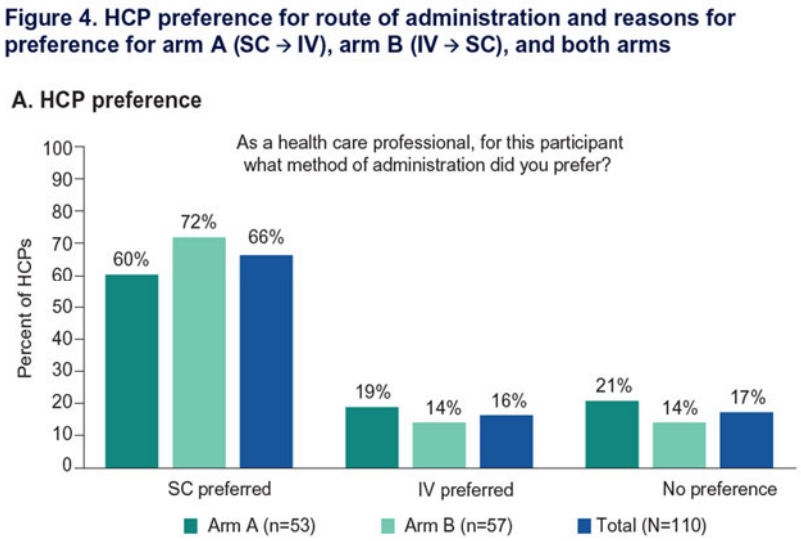
Personel medyczny zajmujący się pacjentami leczonymi pembrolizumabem także w większości (66%) preferował formę podania podskórnego względem formy dożylnej. Większą preferencję względem formy dożylnej wskazywało 17%, a brak preferencji co do formy podania leku 16% osób z personelu medycznego (Wykres 5) [7].

Wykres 4
Preferencje raportowane w badaniu Casarini 2025 dla porównania PBR SC względem PBR IV pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym NDRP, resekcyjnym czerniakiem i resekcyjnym rakiem nerki



Źródło grafiki: poster konferencyjny Casarini 2025 [7].

Wykres 5.
Preferencja formy podania PBR w badaniu Casarini 2025 personelu medycznego zajmującego się pacjentami z wcześniej nieleczonym zaawansowanym NDRP, resekcyjnym czerniakiem i resekcyjnym rakiem nerki



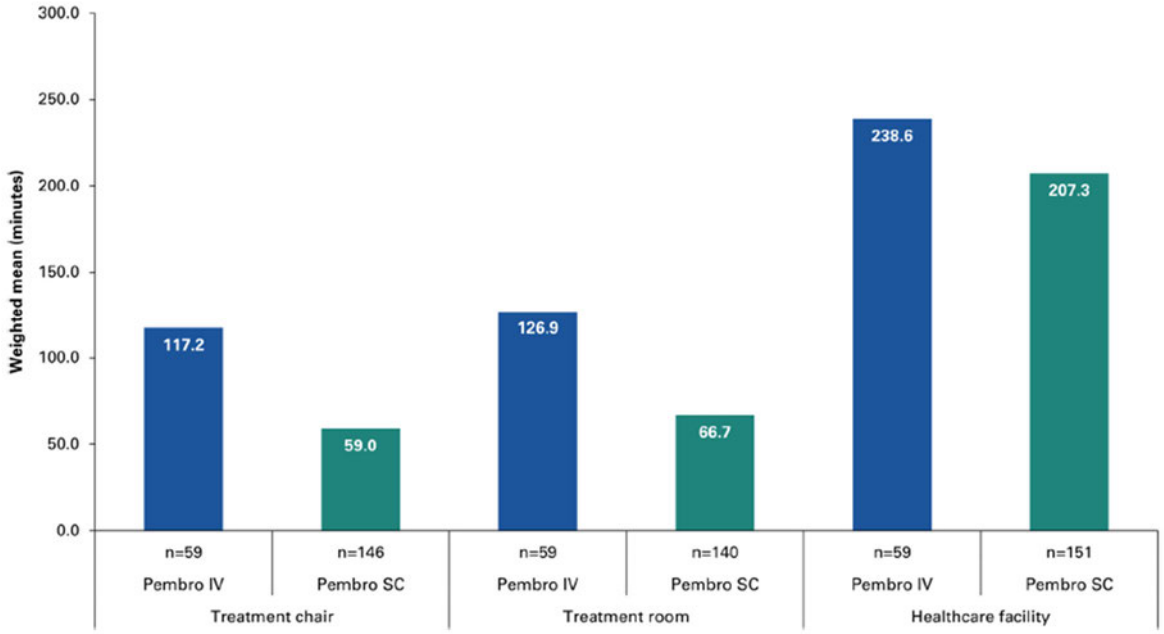
Źródło grafiki: poster konferencyjny Casarini 2025 [7].

W toku prac nad niniejszą analizą zidentyfikowano badanie obserwacyjne de Cock 2025, które było prowadzone równolegle z randomizowanym badaniem klinicznym o numerze 3475A-D77 stanowiącym badanie rejestracyjne dla pembrolizumabu w formie do podania podskórnego i obejmowało 17 ośrodków medycznych ulokowanych w Europie, Południowej Ameryce i w Azji [3, 8]. Pierwszorzędowymi punktami końcowym badania de Cock 2025 były:

- czas przebywania pacjenta na fotelu zabiegowym, przebywania w pokoju zabiegowym i w samej placówce ochrony zdrowia,
- czas zaangażowania personelu medycznego w procedurę podawania pembrolizumabu w formie podskórnej i w formie dożylnej,
- zużycie materiałów jednorazowych stosowanych w przypadku stosowania pembrolizumabu w formie podskórnej i w formie dożylnej.

Wyniki wykazały, że **stosowanie formy podskórnej w porównaniu z formą dożylną redukuje czas przebywania pacjenta na fotelu zabiegowym, czas przebywania w pokoju zabiegowym i w samej placówce ochrony zdrowia** średnio o odpowiednio 58,2 min (50%), 60,2 min (47%) oraz 31,3 min. odpowiednio (13%; Wykres 6). Jak zauważyli autorzy przedstawionego badania, zmniejszenie czasu podawania leku jest istotnym elementem wysokiej jakości, opieki skoncentrowanej na pacjencie. Oszczędności czasu, kumulujące się w trakcie kolejnych cykli leczenia, mogą poprawiać przestrzeganie zaleceń terapeutycznych oraz satysfakcję pacjentów, szczególnie wśród osób aktywnych zawodowo oraz pacjentów zależnych od transportu zapewnianego przez ich opiekunów (Wykres 6) [9].

Wykres 6.
Średni czas spędzony przez pacjenta na fotelu zabiegowym, w sali zabiegowej oraz w placówce ochrony zdrowia, według grupy leczenia dla porównania PBR SC vs PBR IV[a]



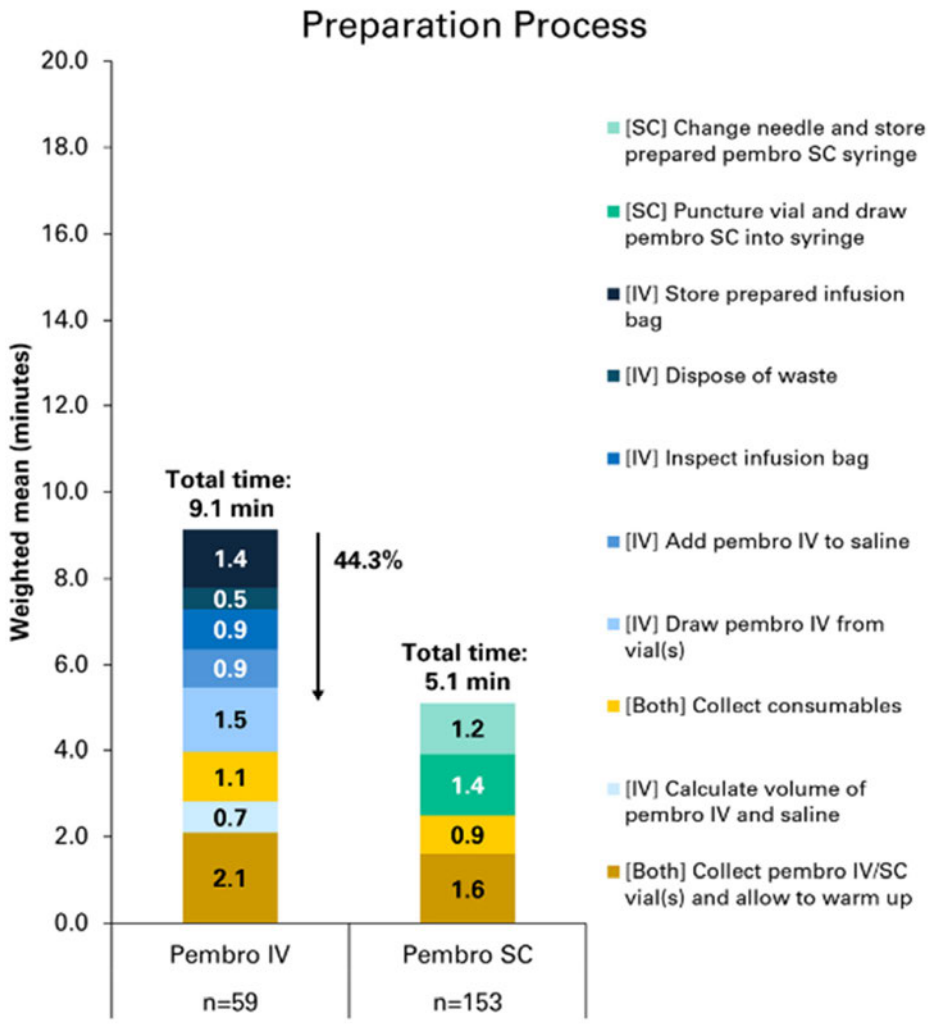
Źródło grafiki: publikacja de Cock 2025 [9]
a) Wyniki przedstawiono jako średnia ważona.

2.2.3. Wpływ stosowania pembrolizumabu w formie podskórnej na koszty i zasoby ochrony zdrowia

Wysoka zachorowalność na nowotwory wpływa w dużej mierze na koszty bezpośrednie (koszty leków, hospitalizację pacjentów) jak i koszty pośrednie (np. absencja zawodowa pacjentów oraz ich opiekunów, wczesna umieralność, zaangażowanie personelu). Według danych Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS) koszty pośrednie związane z absencją chorobową w latach 2021–2023 spowodowaną nowotworami osiągnęły w Polsce 3,1 mld USD, czyli 0,06% PKB. Z kolei zgodnie z danymi Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) w tych samych latach łączna liczba potencjalnie utraconych lat życia (YPLL) wyniosła 930 962, natomiast potencjalnie utraconych lat życia produkcyjnego (YPPLL) – 363 511 [10].

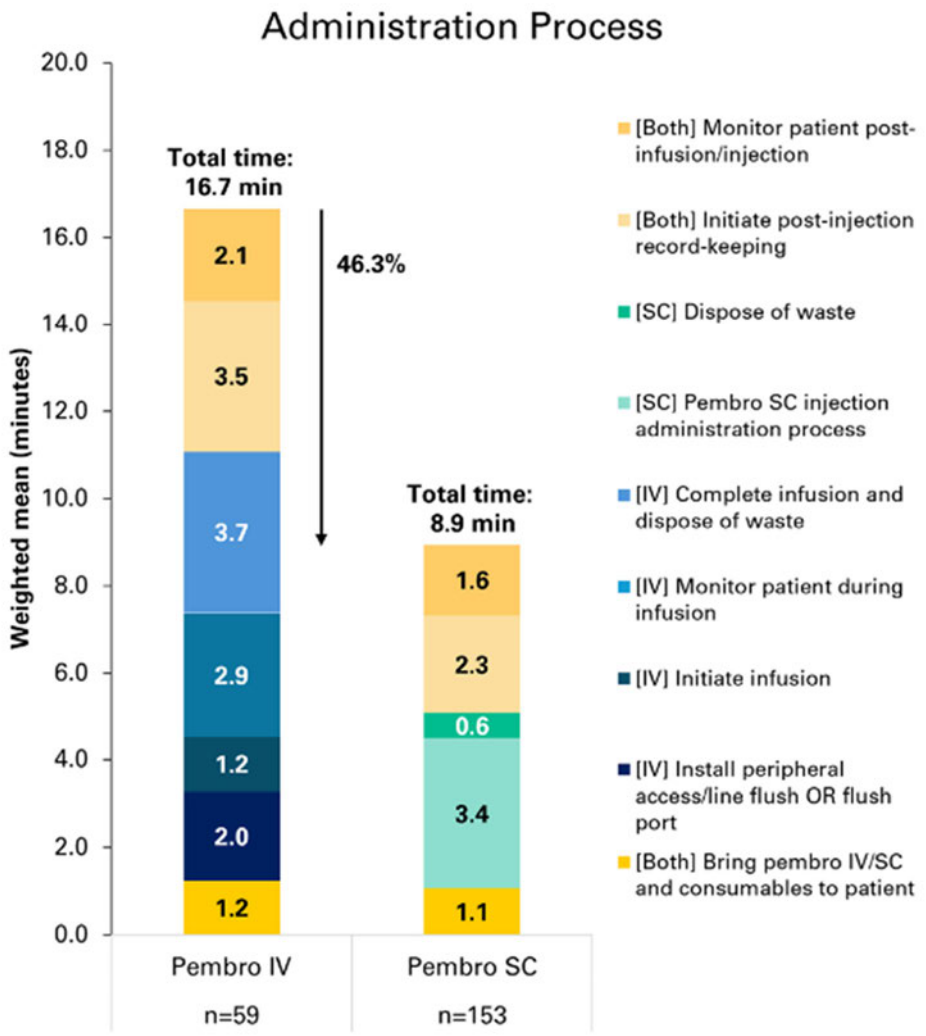
W wymienionym wyżej badaniu obserwacyjnym de Cock 2025 analizowano i porównywano czas zaangażowania personelu medycznego w procedurę podawania pembrolizumabu w formie podskórnej i w formie dożylnej. Wyniki powyższej analizy wykazały, że całkowity aktywny czas pracy personelu medycznego, obejmujący łącznie procesy przygotowania i podania leku, był o 46% krótszy w przypadku pembrolizumabu podawanego podskórnie (SC) w porównaniu z pembrolizumabem podawanym dożylnie (IV). Personel medyczny poświęcał średnio o 44% mniej czasu na proces przygotowania leku (5,1 vs 9,1 min) oraz o 46% mniej czasu na proces jego podania (8,9 vs 16,7 min) w przypadku pembrolizumabu podawanego podskórnie w porównaniu z pembrolizumabem podawanym dożylnie (Wykres 7, Wykres 8) [9].

Wykres 7.
Porównanie czasu pracy personelu medycznego (proces przygotowania leku) przy stosowaniu pembrolizumabu w formie podskórnej (SC) i w formie dożylnej (IV) [9]



Źródło grafiki: publikacja de Cock 2025 [9]

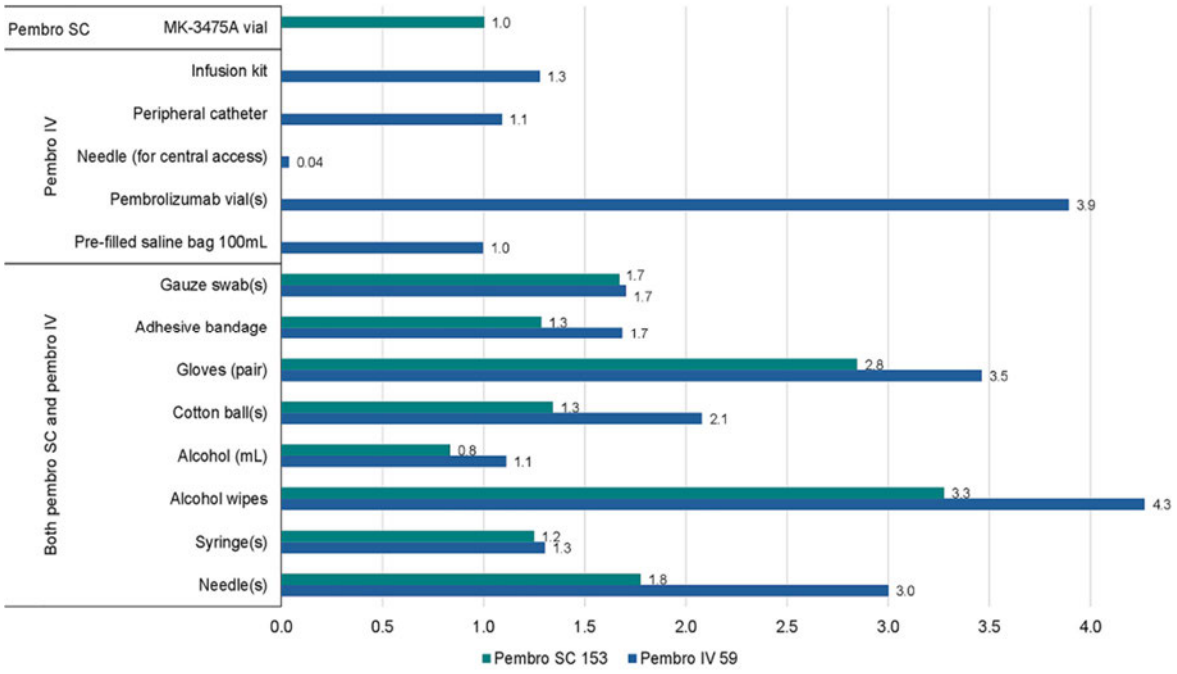
Wykres 8.
Porównanie czasu pracy personelu medycznego (proces podania leku) przy stosowaniu pembrolizumabu w formie podskórnej (SC) i w formie dożylnej (IV) [9]



Źródło grafiki: publikacja de Cock 2025 [9]

W badaniu de Cock 2025 analizowano także różnice w zużyciu materiałów jednorazowych stosowanych w przypadku stosowania pembrolizumabu w formie podskórnej i w formie dożylnej. Zaobserwowano tendencję do większego wykorzystania zasobów w przypadku pembrolizumabu podawanego dożylnie w porównaniu z podaniem podskórnym, w odniesieniu do materiałów, które mogą być stosowane w obu drogach podania (np. igły, gaziki, plastry opatrunkowe). Znacznie więcej materiałów było wymaganych wyłącznie przy dożylnym podaniu pembrolizumabu, w tym fiolki z pembrolizumabem, fabrycznie napełnione 100-ml worki z roztworem soli fizjologicznej, zestawy infuzyjne oraz kaniule obwodowe lub igły do dostępu centralnego. Jedynym materiałem jednorazowym wymaganym wyłącznie przy podaniu podskórnym była fiolka pembrolizumabu do stosowania podskórnego, która zawiera substancję gotową do użycia (nie wymaga wcześniejszego przygotowania) [9].

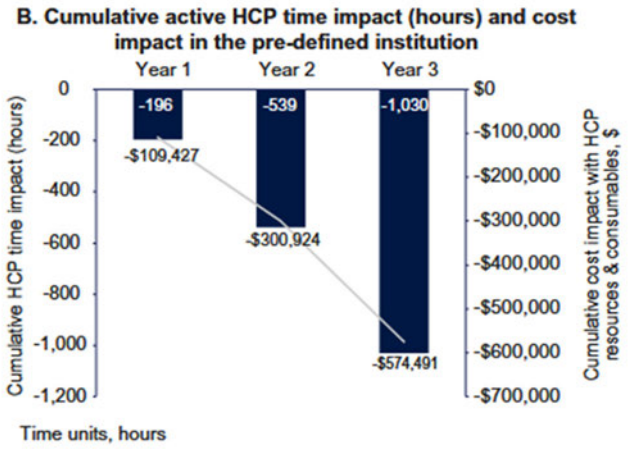
Wykres 9.
Zużycie jednorazowych materiałów medycznych przy stosowaniu pembrolizumabu w formie podskórnej (SC) i w formie dożylnej (IV) [9]



Źródło grafiki: publikacja de Cock 2025 [9].
a) Wyniki przedstawiono jako średnia ważona.

Zgodnie z opartą na danych klinicznych i na podstawie danych z badania de Cock 2025 analizą wpływu na budżet szacuje się, że wprowadzenie w USA podskórnej postaci pembrolizumabu przynosi znaczące oszczędności, głównie dzięki obniżeniu kosztów podawania leków. Uwzględniając wszystkie wskazania, w których zarejestrowana została podskórna forma podania pembrolizumabu oszczędności te mogą sięgnąć w perspektywie 3 lat nawet 574,5 tys. USD [11].

Wykres 10.
Skumulowana zmiana czasu pracy personelu medycznego i zmiana wielkości kosztów leczenia przy stosowaniu pembrolizumabu w formie podskórnej (SC) względem stosowania pembrolizumabu w formie dożylnej (IV) w USA [11]



2.3. Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące podskórnej formy podania pembrolizumabu

Wytyczne praktyki klinicznej odnoszące się do poszczególnych wskazań, w ramach których pembrolizumab jest refundowany lub w których proces refundacyjny dla pembrolizumabu jest w toku zostały szerzej przedstawione w Rozdz. 4. **Z wytycznych wynika, że pembrolizumab jest lekiem zalecanym w licznych wskazaniach onkologicznych, a w wielu przypadkach wytyczne praktyki klinicznej wskazują go jako opcję preferowaną.** Należy zaznaczyć, że ze względu na czas opublikowania przedstawionych w Rozdz. 4. zaleceń (zwłaszcza polskich i europejskich) obejmujący okres przed rejestracją pembrolizumabu do podania podskórnego (rejestracja FDA i EMA nastąpiła odpowiednio we wrześniu i listopadzie 2025 roku) dotyczą one przede wszystkim pembrolizumabu do podania dożylnego.

Niemniej podanie podskórne pembrolizumabu jest wymieniane w 9 dokumentach zawierających zalecenia Narodowej Sieci Ośrodków Onkologicznych w USA (NCCN; ang. *National Comprehensive Cancer Network*) dotyczące leczenia:

- niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP),
- raka piersi,
- raka głowy i szyi,
- raka szyjki macicy,
- raka przełyku,
- raka żołądka,
- czerniaka skóry,
- raka endometrium,
- raka urotelialnego (Tabela 3).

We wszystkich wymienionych wskazaniach autorzy zaleceń NCCN wskazują, że forma dożylna pembrolizumabu może być zamieniona na formę podskórną.

W dokumentach NCCN dotyczących pozostałych wskazań będących przedmiotem niniejszej analizy tj. dla nie wymieniono pembrolizumabu do podania podskórnego, przy czym zalecenia dla raka nerki i rak dróg żółciowych zostały opublikowane w lipcu 2025 roku, a więc przed rejestracją tej formy podania leku. Natomiast zalecenia dla raka jelita grubego opublikowano w październiku 2025 roku, a więc w krótkim czasie po rejestracji podskórnej formy podania pembrolizumabu.

Tabela 3.
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej we wskazaniach, w ramach których refundacją objęty jest aktualnie pembrolizumab do podania dożylnego i które uwzględniają zalecenia dotyczące pembrolizumabu do podania podskórnego

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji (aktualizacji)	Ref.
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w niedrobnokomórkowym raku płuca	2025 (grudzień)	[12]
	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach głowy i szyi	2025 (grudzień)	[13]
	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku piersi	2026 (styczeń)	[14]
	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku szyjki macicy	2025 (listopad)	[15]
	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku endometrium	2025 (listopad)	[16]
	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku pęcherza moczowego	2025 (grudzień)	[17]
	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku żołądka	2026 (styczeń)	[18]

2.4. Status rejestracyjny i refundacyjny pembrolizumabu

Obecnie pembrolizumab w formie do podania podskórnego nie jest objęty refundacją w Polsce, przy czym EMA w listopadzie 2025 roku dopuściła stosowanie tego preparatu we wszystkich wskazaniach, w których zarejestrowany jest pembrolizumab w formie do podania dożylnego (Aneks A).

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 16 września 2026 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2026 roku dożylna forma podania pembrolizumabu jest objęta refundacją w populacji dorosłych pacjentów z:

- rakiem jelita grubego, spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem w ramach programu lekowego B.4,
- rakiem dróg żółciowych, spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem w ramach programu lekowego B.5 (refundacja od 1 października 2026 r.)
- niedrobnokomórkowym rakiem płuca, spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem w ramach programu lekowego B.6,
- potrójnie ujemnym rakiem piersi, spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem w ramach programu lekowego B.9.FM,
- rakiem nerki, spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem w ramach programu lekowego B.10 (w tym wskazanie obejmujące pacjentów w I linii leczenia objęte refundacją od 1 października 2026 r.)

- rakiem narządów głowy i szyi, spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem w ramach programu lekowego B.52 (w tym wskazanie obejmujące leczenie neoadiuwantowe i adjuwantowe w toku procesu refundacyjnego),
- rakiem przełyku, spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem w ramach programu lekowego B.58 (w tym wskazania obejmujące HER2-dodatniego i HER2-ujemnego raka żołądka oraz połączenia żołądkowo-przełykowego refundowane od 1 października 2026 r.),
- czerniakiem skóry lub błon śluzowych, spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem w ramach programu lekowego B.59,
- rakiem urotelialnym, spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem w ramach programu lekowego B.141.FM,
- rakiem endometrium, spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem w ramach programu lekowego B.148,
- rakiem szyjki macicy, spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem w ramach programu lekowego B.159 [1].

W momencie opracowywania niniejszej analizy problemu decyzyjnego (wersja 2.0) pembrolizumab w postaci dożylnej uzyskał kolejne pozytywne decyzje refundacyjne obowiązujące od 1 października 2026 r. w 4 wskazaniach tj. w:

- I linii leczenia zaawansowanego raka dróg żółciowych (PrL B.5),
- I linii leczenia HER2-dodatniego raka żołądka i lub połączenia żołądkowo-przełykowego (PrL B.58)
- I linii leczenia HER2-ujemnego raka żołądka i lub połączenia żołądkowo-przełykowego (PrL B.58)
- I linii leczenia raka nerkowokomórkowego (PrL B.10).

W przypadku wskazania obejmującego leczenie obejmujące leczenie neoadiuwantowe i adjuwantowe płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, proces dotyczący finansowania pembrolizumabu pozostaje obecnie w toku procesu refundacyjnego [2].

Tabela 4.
Status refundacyjny substancji czynnej pembrolizumab [1]

Substancja czynna		Produkt leczniczy	Program lekowy	Kategoria dostępności	Poziom odpłatności
Pembrolizumab	Forma do podania podskórnego	Keytruda	Brak refundacji	Brak danych	Nie dotyczy
	Forma do podania dożylnego		B.4, B.5[a], B.6, B9.FM, B.10[b], B.52, B.58[c], B.59, B.141.FM, B.148, B.159	Rpz.	Bezpłatny

a)Refundacja pembrolizumabu w formie do podania dożylnego obowiązuje od 1 października 2026 roku.
b) Wskazanie obejmujące pacjentów w I linii leczenia
c) Wskazania obejmujące HER2-dodatniego i HER2-ujemnego raka objęte refundacją od 1 października 2026 r. żołądka oraz połączenia żołądkowo-przełykowego objęte refundacją od 1 października 2026 r.
Rpz. - – wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania;

2.5. Rekomendacje finansowe dotyczące podskórnej formy podania pembrolizumabu

W niniejszym rozdziale przedstawiono rekomendacje agencji HTA dotyczące finansowania pembrolizumabu podawanego w formie podskórnej. W tym celu przeszukano strony agencji HTA działających w Polsce (AOTMiT) oraz poza jej granicami, tj.: w Wielkiej Brytanii (NICE, SMC), Australii (PBAC), Niemczech (IQWIG), Francji (HAS) i w Kanadzie (CDA-AMC/CADTH).

W toku przeszukań nie odnaleziono rekomendacji dotyczącej podskórnego podania pembrolizumabu. Brak wydania rekomendacji dla nowej formy podania pembrolizumabu można tłumaczyć faktem, że podskórna forma podania leku została dopuszczona do obrotu stosunkowo niedawno tj. we wrześniu (rejestracja FDA) i w listopadzie (rejestracja EMA) 2025 roku.

Na stronie NICE znaleziono informację, że agencja odstępuje od oceny pembrolizumabu w formie do podania podskórnego. Swoją decyzję analitycy NICE argumentują, że ocena dotyczyłaby jedynie nowej formulacji substancji, która została już dokładnie oceniona i jest dobrze poznana w ramach wcześniejszych procesów, które dotyczyły innej (dożylnej) formy podania leku [19]. Wysoce prawdopodobne jest, że pozostałe agencje HTA z podobnych względów postąpią podobnie jak NICE (Tabela 5).

Warto dodać, że pembrolizumab był już przedmiotem ocen polskiej agencji HTA w wielu wskazaniach, w tym we wskazaniach objętych obecnie refundacją. Oceny te dotyczyły innej formy podania leku (podania dożylnego). Wspomniane oceny AOTMiT wskazano w Rozdz. 2.1.

Tabela 5.
Rekomendacje agencji HTA dotyczące finansowania podskórnej formy podania pembrolizumabu

Agencja HTA	Rekomendacja	Wskazanie
AOTMiT	BR	-
CDA-AMC/CADTH	BR	-
HAS	BR	-
IQWiG	BR	-
NICE	BR	Wskazanie: nieleczony wcześniej przerzutowy NDRP: Analitycy agencji NICE uznali, że nie ma potrzeby dla oceny nowej formulacji **dobrze poznanej i ocenionej już substancji czynnej** [19]
PBAC	BR	-
SMC	BR	-

BR – brak rekomendacji; PR – pozytywna rekomendacja, W – rekomendacja warunkowa.

2.6. Aktualna praktyka kliniczna

Aktualnie w Polsce (stan na luty 2026 roku) pembrolizumab jest objęty refundacją w ramach 10 programów lekowych (Tabela 7), w których w 2024 roku leczonych było ponad 9,5 tys. pacjentów, w tym najwięcej w ramach programu lekowego B.6 obejmującego niedrobnokomórkowego raka płuca (4228 pacjentów).

Tabela 6.
Liczba pacjentów leczonych pembrolizumabem w formie dożylnej

L.p.	Program lekowy	Wskazanie (kod ICD-10)	Stosowanie PBR (monoterapia/skojarzenie z innymi lekami)	Typ nowotworu	Linia leczenia/ Rodzaj terapii	Liczba pacjentów (2024 rok)[a]
1.	**B.4.**	**Rak jelita grubego (ICD-10: C18–C20)**	PBR	Nowotwór z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. MSI-H) lub zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR).	I linia	**266**
2.	**B.6**	**Rak płuca (ICD-10: C34)**	PBR	Niedrobnokomórkowy rak płuca w stopniu zaawansowania IB, II lub IIIA lub IIIB	Terapia adjuwantowa	**4228**
			PBR + CTH →PBR	Niedrobnokomórkowy rak płuca w stopniu zaawansowania II lub IIIA lub IIIB	Terapia neoadjuwantowa	
			PBR	Niedrobnokomórkowy rak płuca (typ niepłaskonabłonkowy) z ekspresją PDL1 ≥50%	I linia	
			PBR + CTH	Niedrobnokomórkowy rak płuca (typ niepłaskonabłonkow, płaskonabłonkowy lub NOS) z ekspresją PDL1 <50%		
3.	**B.9.FM**	**Rak piersi (ICD-10: C54)**	PBR	Potrójnie ujemny rak piersi	Do III linii leczenia	**2553**
			PBR + CTH →PBR		Terapia neoadjuwantowa	
			PBR + PEM + CTH		I linia	
4.	**B.10**	**Rak nerki (ICD-10: C64)**	PBR	Obecność komponentu jasnokomórkowego	Terapia neoadjuwantowa	**266**
5.	**B.52**	**Rak narządów głowy i szyi (ICD:10 ICD-10: C01–C06, C09, C10, C12–C14 C32)**	PBR/PBR+ CTH	Płaskonabłonkowy	I linia leczenia	**684**
6.	**B.58**	**Rak przełyku (ICD-10**	PBR+ CTH	Płaskonabłonkowy/gruczolakorak	I linia leczenia	**165**
7.	**B.59**	**Czerniak skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)**	PBR	Stadium zaawansowania IIIB IIC (terapia adjuwantowa), III lub IV w terapii systemowej	Terapia adjuwantowa i systemowa	**816**
8.	**B.141.FM[b]**	**Rak urotelialny (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)**	PBR	W stadium miejscowo zaawansowanym lub uogólnieia	II linia leczenia	**x[b]**
9.	**B.148**	**Rak endometrium (ICD-10: C54)**	PBR	Nawrotowy lub zaawansowany (stadium ≥III) nowotwór	≥II linia leczenia	**12**
			PBR + CTH→PBR	W stadium III–IV (po leczeniu operacyjnym), lub w III–IV stadium (brak kwalifikacji do leczenia)	I linia leczenia	
10.	**B.159**	**Rak szyjki macicy (ICD-10: C53)**	PBR + CRTH→PBR	Stadium miejscowo zaawansowane	I linia	**179**
			PBR + CTH + /- BEW	Przetrwały, nawrotowy lub przerzutowy rak szyjki macicy		
SUMA PACJENTÓW						**9535**

BEW – bewacyzumab; CRTH – chemioradioterapia; CTH – chemioterapia, PBR – pembrolizumab; PEM – pemetreksed
a) Pacjenci unikalni. Dane pochodzą ze strony www.ikar.pro. b) Brak informacji o liczbie leczonych pacjentów w 2024 roku wynika z faktu, że PBR jest refundowany w PL B.141.FM od lipca 2024 roku.

2.7. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii

Przy porównaniu dwóch form podania tego samego leku ważna jest ocena ich biorównoważności, która z kolei wpływa na ich podobną skuteczność i bezpieczeństwo. Do oceny biodostępności leku wykorzystuje się parametry farmakokinetyczne, w tym:

- $C_{through}$ – stężenie minimalne, progowe leku; ilość leku wywołująca działanie farmakologiczne
- C_{max} - stężenie maksymalne definiowane jako największe stężenie leku obserwowane we krwi po podaniu leku
- AUC - pole pod krzywą stężeń; miara ilości leku, jaka dociera do krążenia ogólnego w postaci niezmienionej [8]

W ocenie skuteczności terapii onkologicznych stosuje się punkty końcowe związane z czasem informujące o momencie wystąpienia danego zdarzenia:

- OS – przeżycie całkowite pacjentów (ang. *overall survival*), definiowane jako czas od randomizacji do zgonu pacjenta z jakiegokolwiek powodu,
- PFS – czas wolny od progresji (ang. *progression-free survival*), definiowany jako czas od randomizacji do momentu wystąpienia progresji choroby lub zgonu pacjenta z jakiegokolwiek powodu,

A także punkty końcowe związane z odpowiedzią na leczenie i czasem jej trwania:

- ORR – obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. *objective response rate*), obejmująca CR i PR,
- CR – całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *complete response/remission*),
- PR – częściowa odpowiedź na leczenie (ang. partial response/remission) [8].

Z uwagi na znaczący wpływ choroby nowotworowej na życie pacjentów w badaniach wykorzystuje są kwestionariusze umożliwiające ocenę ich jakości życia. Podstawowym ogólnym kwestionariuszem służącym do oceny jakości życia w przypadku chorób nowotworowych jest zwalidowany EORTC QLQ-C30. Dostępny w wielu wersjach językowych EORTC QLQ-C30 może być stosowany w dowolnej populacji pacjentów onkologicznych, tj. niezależnie od umiejscowienia nowotworu.

Kwestionariusz ten zawiera 30 pytań składających się na trzy domeny:

- skala czynnościowa,
- skala objawowa,
- skala ogólnej jakości życia [20].

Kwestionariuszem stosowanym w ocenie jakości życia osób z nowotworem jest również europejski kwestionariusz Euro-Quality of Life (EQ-5D). Początkowo był on wykorzystywany jako kwestionariusz uzupełniający inne kwestionariusze oceny jakości życia, obecnie stanowi osobne narzędzie oceny jakości życia. Kwestionariusz składa się z dwóch części. W pierwszej opisuje stan zdrowia według 5 kategorii (EQ-5D-5L):

- poruszanie się,
- samoobsługa,
- zwykłe czynności (praca, nauka, obowiązki domowe, rodzina, wypoczynek),
- ból / dyskomfort
- niepokój / przygnębienie [20].

3. Definiowanie problemu decyzyjnego

3.1. Populacja

Pacjenci spełniający kryteria kwalifikacji do poszczególnych programów lekowych, w ramach których refundacją objęty jest pembrolizumab do podania dożylnego lub w ramach wskazań znajdujących się w toku procesu refundacyjnego dla pembrolizumabu w formie do podania dożylnego, a więc są to dorośli pacjenci z:

- rakiem jelita grubego, spełniający kryteria rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem w ramach programu lekowego B.4,
- rakiem dróg żółciowych, spełniający kryteria rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem w ramach programu lekowego B.5 (z pozytywną decyzją refundacyjną ze skutkiem od 1 października 2026 r),
- niedrobnokomórkowym rakiem płuca, spełniający kryteria rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem w ramach programu lekowego B.6,
- potrójnie ujemnym rakiem piersi, spełniający kryteria rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem w ramach programu lekowego B.9.FM,
- rakiem nerki, spełniający kryteria rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem w ramach programu lekowego B.10 (wskazanie obejmujące leczenie pacjentów w 1. linii z pozytywną decyzją refundacyjną ze skutkiem od 1 października 2026 r.),
- rakiem narządów głowy i szyi, spełniający kryteria rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem w ramach programu lekowego B.52 (wskazanie obejmujące leczenie neoadjuwantowe i adjuwantowe w toku procesu refundacyjnego),
- rakiem przełyku i rakiem żołądka oraz połączenia żołądkowo-przełykowego, spełniający kryteria rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem w ramach programu lekowego B.58 (wskazania obejmujące raka żołądka oraz połączenia żołądkowo-przełykowego z pozytywną decyzją refundacyjną ze skutkiem od 1 października 2026 r.),
- czerniakiem skóry lub błon śluzowych, spełniający kryteria rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem w ramach programu lekowego B.59,
- rakiem urotelialnym, spełniający kryteria rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem w ramach programu lekowego B.141.FM,
- rakiem endometrium, spełniający kryteria rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem w ramach programu lekowego B.148,
- rakiem szyjki macicy, spełniający kryteria rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem w ramach programu lekowego B.159 (Tabela 7).

Tabela 7.
Wskazania refundacyjne dla pembrolizumabu w formie dożylnej będące przedmiotem wniosku o refundację pembrolizumabu w formie podskórnej

L.p.	Program lekowy	Wskazanie (kod ICD-10)	Stosowanie PBR (monoterapia/skojarzenie z innymi lekami)	Typ nowotworu	Linia leczenia/Rodzaj terapii
1.	**B.4.**	**Rak jelita grubego (ICD-10: C18–C20)**	PBR	Nowotwór z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. MSI-H) lub zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR).	I linia
2.	**B.5. (od 1.10.2026)**	**Rak dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)**	PBR + CTH	Nowotwór miejscowo zaawansowany nieoperacyjny lub z przerzutami	I linia
3.	**B.6**	**Rak płuca (ICD-10: C34)**	PBR	Niedrobnokomórkowy rak płuca w stopniu zaawansowania IB, II lub IIIA lub IIIB	Terapia adjuwantowa
			PBR + CTH →PBR	Niedrobnokomórkowy rak płuca w stopniu zaawansowania II lub IIIA lub IIIB	Terapia neoadjuwantowa
			PBR	Niedrobnokomórkowy rak płuca (typ niepłaskonabłonkowy) z ekspresją PDL1 ≥50%	I linia leczenia
			PBR + CTH	Niedrobnokomórkowy rak płuca (typ niepłaskonabłonkow, płaskonabłonkowy lub NOS) z ekspresją PDL1 <50%	
4.	**B.9.FM**	**Rak piersi (ICD-10: C54)**	PBR	Potrójnie ujemny rak piersi	Do III linii leczenia
			PBR + CTH →PBR		Terapia neoadjuwantowa
			PBR + PEM + CTH		I linia
5.	**B.10**	**Rak nerki (ICD-10: C64)**	PBR	Obecność komponentu jasnokomórkowego	Terapia neoadjuwantowa
6.	**B.10 (od 1.10.2026)**	**Rak nerki (ICD-10: C64)**	PBR + aksytynib	Zaawansowany rak nerkowowkomórkowy z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem	I linia leczenia
7.	**B.52**	**Rak narządów głowy i szyi (ICD:10 ICD-10: C01–C06, C09, C10, C12–C14 C32)**	PBR/PBR**+ CTH**	Płaskonabłonkowy	I linia leczenia
8.	**B.52 (w toku procesu refundacyjnego)**	**Rak narządów głowy i szyi (ICD:10 ICD-10: C01–C06, C09, C10, C12–C14 C32)**	PBR (terapia neoadjuwantowa) PBR +CTH + radioterapia →PBR (terapia adjuwantowa)	Płaskonabłonkowy	Terapia neoadjuwantowa i adjuwantowa
9.	**B.58**	**Rak przełyku (ICD-10: C15**	PBR**+ CTH**	Płaskonabłonkowy/gruczolakorak	I linia leczenia
10.	**B.58 (od 1.10.2026)**	**Rak żołądka i połączenia żołądkowo-przełykowego (ICD-10: C15-C16**	PBR + trastuzumab + CTH ((pochodne fluoropirymidyny i platyny)	Miejscowo zaawansowany nieoperacyjny lub z przerzutami HER2-dodatni gruczolakorak żołądka lub gruczolakorak połączenia żołądkowo-przełykowego oraz ekspresja PD-L1 ≥1%	I linia leczenia

L.p.	Program lekowy	Wskazanie (kod ICD-10)	Stosowanie PBR (monoterapia/skojarzenie z innymi lekami)	Typ nowotworu	Linia leczenia/Rodzaj terapii
11.	**B.58 (od 1.10.2026)**	**Rak żołądka i połączenia żołądkowo-przełykowego (ICD-10: C15-C16**	PBR + CTH (pochodne fluoropirymidyny i platyny)	Miejscowo zaawansowany nieoperacyjny lub z przerzutami HER2-ujemny gruczolakorak żołądka lub gruczolakorak połączenia żołądkowo-przełykowego oraz ekspresja PD-L1 ≥1%	I linia leczenia
12.	**B.59**	**Czerniak skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)**	PBR	Stadium zaawansowania IIIB IIC (terapia adjuwantowa), III lub IV w terapii systemowej	Terapia adjuwantowa i systemowa
13.	**B.141.FM[b]**	**Rak urotelialny (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)**	PBR	W stadium miejscowo zaawansowanym lub uogólnieia	II linia leczenia
14.	**B.148**	**Rak endometrium (ICD-10: C54)**	PBR	Nawrotowy lub zaawansowany (stadium ≥III) nowotwór	≥II linia leczenia
			PBR + CTH→PBR	W stadium III–IV (po leczeniu operacyjnym), lub w III–IV stadium (brak kwalifikacji do leczenia)	I linia leczenia
15.	**B.159**	**Rak szyjki macicy (ICD-10: C53)**	PBR + CRTH→PBR	Stadium miejscowo zaawansowane	I linia
			PBR + CTH + /- BEW	Przetrwały, nawrotowy lub przerzutowy rak szyjki macicy	

BEW – bewacyzumab; CRTH – chemioradioterapia; CTH – chemioterapia, PBR – pembrolizumab; PEM – pemetreksed

3.2. Interwencja

- Pembrolizumab w formie do podania podskórnego (SC).

Pembrolizumab to zarejestrowany w wielu wskazaniach lek onkologiczny o potwierdzonej skuteczności i znanym profilu bezpieczeństwa. Dotychczas na całym świecie, w tym także w Polsce w praktyce klinicznej stosowano dożylną formę podania pembrolizumabu. W Polsce (stan na luty 2026 roku) pembrolizumab jest objęty refundacją w ramach 10 programów lekowych, w których w 2024 roku leczonych było ponad 9,5 tys. pacjentów, w tym najwięcej, blisko 4300 w ramach programu lekowego B.6 obejmującego niedrobnokomórkowego raka płuca.

W 2025 roku EMA i FDA dopuściły do obrotu nową formę podania pembrolizumabu (produktu leczniczego Keytruda) tj. roztwór do iniekcji podskórnej we wskazaniach rejestracyjnych analogicznych dla wskazania dla produktu leczniczego Keytruda® w formie roztworu do infuzji dożylnej.

Jak zaznaczono w Rozdz. 2.2, podskórne podawanie leków jest bardziej preferowane przez pacjentów w porównaniu z formą dożylną. Pembrolizumab stosowany w iniekcji podskórnej poprawia komfort pacjenta ze względu na krótszy w porównaniu z formą dożylną czas trwania podania. Formę podskórną podaje się przez 2–3 minuty, podczas gdy podanie dożylne trwa około pół godziny. Różnice te mają wpływ na ograniczenie pobytu pacjenta w pokoju zabiegowym jak i w samej placówce ochrony zdrowia. Krótszy czas pobytu pacjenta w placówce ochrony zdrowia wpływa na ograniczenie czasu

zaangażowania opiekuna pacjenta, a także zmniejsza zaangażowanie personelu medycznego w procesie podawania leku. Ponadto stosowanie formy podskórnej obniża w porównaniu z formą dożylną zużycie materiałów medycznych (igły, opatrunki itp.). Wszystkie powyższe zmiany związane z wprowadzeniem podskórnej formy pembrolizumabu wpływają na obniżenie kosztów bezpośrednich i pośrednich w leczeniu pacjentów onkologicznych.

3.3. Komparator

- Pembrolizumab w formie do podania dożylnego (IV).

Zgodnie z zaleceniem wytycznych AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Interwencja będąca przedmiotem niniejszej analizy tj. pembrolizumab w formie do podania podskórnego jest alternatywą dla obecnie refundowanej [1] i stosowanej w praktyce medycznej jedynej formy pembrolizumabu – do podania dożylnego. Ze względu na zaawansowany proces refundacyjny pembrolizumab w formie dożylnej będzie także uznany w niniejszej analizie za komparator we wskazaniu obejmującym pacjentów z rakiem narządów głowy i szyi leczonych okołooperacyjnie w ramach PrL B.52 (Tabela 7).

Wskazania rejestracyjne dla pembrolizumabu w formie dożylnej są zgodne ze wskazaniami, w których zarejestrowany został pembrolizumab w formie podskórnej. W związku z tym komparatorem dla ocenianej interwencji w ramach niniejszej analizy jest pembrolizumab w infuzji dożylnej (Aneks A).

Refundowana i stosowana w aktualnej praktyce forma podania leku stanowiła komparator dla nowej formy podania leku w innych, wcześniejszych procesach refundacyjnych [21–24].

3.4. Punkty końcowe

- Parametry farmakokinetyczne,
- przeżycie całkowite pacjentów,
- przeżycie wolne od progresji choroby,
- odpowiedź na leczenie i czas jej trwania,
- bezpieczeństwo terapii,
- jakość życia pacjentów,

[1] Cztery uwzględnione wskazania dla pembrolizumabu w formie do podania dożylnego uzyskają refundację zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 16 września 2026 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2026 roku.

- preferencje i satysfakcja z leczenia.

3.5. Metodyka

- Badania kliniczne z randomizacją i bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej,
- badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej),
- przeglądy systematyczne.

4. Pembrolizumab w obecnie refundowanych wskazaniach lub we wskazaniach będących przedmiotem toczących się procesów refundacyjnych

W niniejszym rozdziale przedstawiono szczegółowy problem zdrowotny, w tym definicje wnioskowanych wskazań, ich epidemiologię, rokowanie, wytyczne praktyki klinicznej dotyczące wskazań, w których obecnie refundowany lub, w ramach których toczy się obecnie proces refundacyjny jest pembrolizumab w formie dożylnej. Przedstawiono również aktualny status refundacyjny pembrolizumabu w formie dożylnej. W aneksie (Aneks B) przedstawiono analizę aktualnej sytuacji refundacyjnej we wskazaniach będących przedmiotem wniosku refundacyjnego dla pembrolizumabu w formie do podania podskórnego.

Dostępne wskaźniki epidemiologiczne, w tym współczynniki zapadalności i rozpowszechnienia nowotworów złośliwych w Polsce, opisano na podstawie danych z 2022 roku Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem (IARC, ang. *International Agency for Research on Cancer*) prezentowanych na stronach GLOBOCAN oraz w oparciu o dane Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) z 2023 roku.

4.1. Rak jelita grubego (PrL B.4)

4.1.1. Problem zdrowotny

DEFINICJA

Rak jelita grubego (RJG, ang. *colorectal cancer*, CRC) jest nowotworem złośliwym, który w zdecydowanej większości przypadków (85%) ma postać gruczolakoraka. Nowotwór ten rozwija się w większości przypadków (około 90%) na podłożu gruczolaków (polipów), które stanowią stany przedrakowe [25, 26].

W Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10, rak jelita grubego jest przypisany do kodów C18–C20:

- C18 - nowotwór złośliwy jelita grubego;
- C19 - nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego;
- C20 - nowotwór złośliwy odbytnicy [25, 26].

Proces kancerogenezy RJG polega na rozwoju raka z gruczolaka (polipa), gdzie poprzez procesy metaplastyczne następuje transformacja w raka nieinwazyjnego (in situ), a następnie w raka inwazyjnego (po nacieku poza blaszkę właściwą błony śluzowej). Rozwój nowotworu jest związany ze zmianami zachodzącymi w genomie komórki w postaci mutacji, które prowadzą do niekontrolowanej proliferacji [25, 26].

EPIDEMIOLOGIA

Tabela 8.
Dane epidemiologiczne dotyczące raka jelita grubego w Polsce (GLOBOCAN 2022) [27]

Populacja	Zapadalność		Zgony		5-letnia chorobowość	
	Liczba przypadków	ASR (Świat)	Liczba przypadków	ASR (Świat)	Liczba przypadków	proporcja na 100 tys.
Rak jelita grubego (C18-20)[a]						
mężczyźni	15 366	x	8 736	x	48 939	x
kobiety	11 020	x	6 288	x	34 983	x
ogółem	26 386	x[b]	15 024	x[c]	83 922	x[d]

ASR (ang. *age-standardized rate*) – standaryzowany według wieku współczynnik na 100 tys.
a) Suma: C18 (rak okrężnicy) oraz C19-20 (rak odbytnicy).
b) C18: ASR = 17,2; C 19-20: ASR = 13,0.
c) C18: ASR = 9,6; C 19-20: ASR = 5,8.
d) C18: proporcja na 100 tys. = 125,8; C 19-20: proporcja na 100 tys. = 96,6.

Tabela 9.
Dane epidemiologiczne dotyczące raka jelita grubego w Polsce (KRN 2023) [28]

Populacja	Zachorowania		Zgony	
	Liczba przypadków	ASR (Europa)[a]	Liczba przypadków	ASR (Europa)[a]
Okrężnica (C18)				
mężczyźni	6 401	41,57	4 202	29,89
kobiety	5 640	26,33	3 735	17,16
ogółem	12 041	32,37	7 937	21,99
Zgięcie esiczo-odbytnicze (C19)				
mężczyźni	1 022	6,43	338	2,33
kobiety	739	3,45	203	0,94
ogółem	1 761	4,66	541	1,48
Odbytnica (C20)				
mężczyźni	3 488	21,85	2 173	14,97
kobiety	2 223	10,41	1 267	5,82
ogółem	5 711	15,16	3 440	9,42
Jelito grube (C18-20)				
mężczyźni	10 911	x	6 713	x
kobiety	8 602	x	5 205	x
ogółem	19 513	x	11 918	x

ASR (ang. *age-standardized rate*) – standaryzowany według wieku współczynnik na 100 tys.
a) Standardowa populacja Europy (ang. *European Standard Population* 2013).

ROKOWANIE

Kluczowe podtypy molekularne RJG, mające znaczenie rokownicze i predykcyjne, to:

- rak z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA (dMMR). Jest to wynik mutacji genów MMR (np. hMSH, MSH2, MSH6, hMLH1, PMS1, PMS2). Status MSI-H/dMMR jest pozytywnym czynnikiem rokowniczym;
- raki z mutacjami genów RAS/NRAS/BRAF. Analiza statusu tych genów jest wymagana przed zastosowaniem niektórych terapii celowanych, np. antagonistów EGFR. Mutacja BRAF V600E wiąże się z niekorzystnym rokowaniem;
- raki z mutacjami polimerazy POLE/POLD1 – mogą wykazywać fenotyp ultra-hipermutowany (np. TMB>50 mut/Mb), co również jest predykcyjne dla odpowiedzi na immunoterapię [25, 26, 29].

Rokowanie w raku jelita grubego jest ściśle powiązane ze stopniem zaawansowania choroby w momencie diagnozy, a do jego oceny wykorzystuje się między innymi dane z bazy Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER). W bazie danych SEER dostępne są 5-letnie względne wskaźniki przeżycia (ang. 5-year relative survival rates) dla raka okrężnicy i odbytnicy w Stanach Zjednoczonych. Nowotwór w stadium zlokalizowanym (ang. localized), oznacza brak oznak rozprzestrzenienia poza okrężnicę lub odbytnicę, wyróżnia się również stadium regionalne (ang. regional), w którym nowotwór rozprzestrzenił się na pobliskie struktury lub węzły chłonne; oraz stadium odległe (ang. distant), oznaczające rozsiew do odległych części ciała, takich jak płuca, wątroba lub odległe węzły chłonne. Wskaźnik ten porównuje osoby z danym typem i stadium raka do ogólnej populacji. W oparciu o dane pacjentów zdiagnozowanych w latach 2014–2020 w przypadku raka okrężnicy 5-letnie względne przeżycie wynosi 91% dla stadium zlokalizowanego, 73% dla stadium regionalnego, oraz 13% dla stadium odległego, co daje łącznie 63% dla wszystkich stadiów SEER. W odniesieniu do raka odbytnicy, 5-letni względny wskaźnik przeżycia wynosi 90% dla stadium zlokalizowanego, 74% dla stadium regionalnego, oraz 18% dla stadium odległego, co sumarycznie dla wszystkich stadiów SEER daje 67%. Należy zauważyć, że na rokowanie wpływają również inne czynniki, takie jak wiek pacjenta, ogólny stan zdrowia, umiejscowienie guza (lewa lub prawa strona okrężnicy), specyficzne zmiany genetyczne lub białkowe w komórkach nowotworowych oraz skuteczność odpowiedzi na leczenie [30].

4.1.2. Wytyczne praktyki klinicznej

Zgodnie z wytycznymi ESMO i NCCN, immunoterapia z wykorzystaniem inhibitorów punktów kontrolnych układu odpornościowego (ICI) jest preferowaną metodą leczenia pacjentów z rakiem jelita grubego w stadium zlokalizowanym, miejscowo zaawansowanym oraz przerzutowym, ale wyłącznie w przypadku guzów charakteryzujących się defektem mechanizmów naprawy niesparowanych zasad (dMMR) i/lub wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H). W przypadku przerzutowego raka jelita grubego (mCRC) dMMR/MSI-H, zaleca się stosowanie inhibitorów PD-1 w monoterapii (pembrolizumab jest preferowany) lub w skojarzeniu z inhibitorem CTLA-4 (niwolumab + ipilimumab). W miejscowo

zaawansowanym raku odbytnicy dMMR/MSI-H ICI jest preferowaną opcją neoadjuwantową (dostarlimab lub inne inhibitory PD-1), wykazując bardzo wysoką skuteczność i umożliwiając przyjęcie strategii *"watch-and-wait"* (obserwacji i czekania) po osiągnięciu całkowitej odpowiedzi klinicznej (cCR; Tabela 10) [31–34].

Tabela 10.
Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia raka jelita grubego

Towarzystwo naukowe i rok wydania zaleceń [ref]	Zalecenia
Polska adaptacja wytycznych NCCN 2024 [32]	Polska adaptacja wytycznych NCCN zawiera zastrzeżenia dotyczące ograniczeń refundacyjnych, które uniemożliwiają stosowanie standardowo zalecanych terapii celowanych i immunoterapii w dMMR/MSI-H, jeśli nie są one objęte krajowym finansowaniem. Stosowanie immunoterapii ICI w Polsce jest ograniczone przez aktualne zasady finansowania leków. Pacjenci dMMR/MSI-H, którzy nie kwalifikują się do ICI, powinni być leczeni zgodnie z wytycznymi dla guzów pMMR/MSS (MMR-sprawnych/stabilnych mikrosatelitarnie)
NCCN 2025 [35]	1. Przerzutowy Rak Jelita Grubego (mCRC) – dMMR/MSI-H Immunoterapia jest preferowaną opcją terapii systemowej dla dMMR/MSI-H mCRC, jeśli pacjent nie był wcześniej leczony ICI • Leczenie pierwszej linii: Opcja terapeutyczna (tylko dMMR/MSI-H lub POLE/POLD1 mutation): • pembrolizumab (inhibitor PD-1) (preferowany) [kategoria 2A]. • niwolumab (inhibitor PD-1) [kategoria 2A]. • dostarlimab-gxly (inhibitor PD-1) [kategoria 2A]. • niwolumab + ipilimumab (inhibitor PD-1 + inhibitor CTLA-4) [kategoria 2A]. • niwolumab + ipilimumab (gdy intensywna terapia nie jest zalecana ze względu na toksyczność) [kategoria 2B]. • Inne ICI (cemiplimab-rwlc, Retifanlimab-dlwr, Toripalimab-tpzi, Tislelizumab-jsgr) [kategoria 2A]. • Leczenie drugiej linii i kolejnych: ICI jest również odpowiednia dla pacjentów dMMR/MSI-H, nieleczonych uprzednio ICI, u których nastąpiła progresja po chemioterapii • Przerwanie leczenia: Jeśli zaobserwowano odpowiedź, można rozważyć przerwanie podawania ICI po 2 latach leczenia 2. Zlokalizowany/Miejscowo Zaawansowany Rak (Odbytnicy i Okrężnicy) Immunoterapia ICI jest obecnie uznawana za preferowane leczenie neoadjuwantowe dla zlokalizowanych guzów dMMR/MSI-H. A. Rak Odbytnicy (Miejscowo Zaawansowany, dMMR/MSI-H): • Leczenie neoadjuwantowe/Definitywne: Immunoterapia inhibitorem punktu kontrolnego jest preferowana. Opcje to Dostarlimab-gxly, Niwolumab lub Pembrolizumab (do 6 miesięcy) [kategoria 2A]. •Postępowanie po leczeniu: W przypadku osiągnięcia całkowitej odpowiedzi klinicznej (cCR) po ICI, zaleca się rozważenie strategii "watch-and-wait" (obserwuj i czekaj) [kategoria 2A]. • W przypadku przeciwwskazań do stosowania ICI, stosowana jest neoadjuwantowa chemioterapia (np. FOLFOX, CAPEOX, FOLFIRINOX). B. Rak Okrężnicy (Nieprzerzutowy, dMMR/MSI-H): • Neoadjuwantowy: ICI jest preferowaną opcją u pacjentów ze zlokalizowanym rakiem okrężnicy w stadium cT4b lub z masywną chorobą węzłową (bulky nodal disease) [kategoria 2A]. • Leczenie uzupełniające (Adjuvant, Stopień III): Preferowane opcje (NCCN 5.2025): FOLFOX + Atezolizumab lub CAPEOX + Atezolizumab [kategoria 2A]. W przypadku T4b, N0, M0 (stage IIC) fluoropirymidyna z Atezolizumabem jest rekomendacją [kategoria 2B]. Rola Adjuwantowej ICI: Rola adjuwantowej immunoterapii u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej ICI w leczeniu neoadjuwantowym, nie jest zdefiniowana
ESMO 2025 [31, 33, 34]	1. Zastosowanie immunoterapii (ICI) w przerzutowym raku jelita grubego (mCRC) z defektem naprawy niesparowanych zasad (dMMR) lub wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H) [ESCAT: I-A]: • Diagnostyka: oznaczenie statusu dMMR/MSI jest zalecane w ramach wstępnej diagnostyki molekularnej w mCRC ze względu na jego wartość predykcyjną dla zastosowania inhibitorów punktów kontrolnych układu odpornościowego (ICI) [I, A; ESCAT I-A]. • Leczenie pierwszej linii: Pembrolizumab (inhibitor PD-1) jest zalecany jako standard opieki [I, A; ESMO-MCBS 4].

Towarzystwo naukowe i rok wydania zaleceń [ref]	Zalecenia
	Kombinacja niwolumab–ipilimumab (inhibitor PD-1 plus inhibitor CTLA-4) jest również zalecana jako opcja standardowego leczenia pierwszej linii dMMR/MSI-H mCRC [I, A; ESMO-MCBS 4]. U pacjentów z dMMR o mutacjami BRAF, rekomendowana jest pierwszorzutowa immunoterapia [I, A]. •Leczenie drugiej linii i kolejnych (u pacjentów nieleczonych uprzednio ICI): Dla guzów dMMR/MSI-H, u których nastąpiła progresja po chemioterapii pierwszej linii, zaleca się stosowanie kombinacji ipilimumab–niwolumab [III, B; ESMO-MCBS 3] lub pembrolizumab [III, B; ESMO-MCBS 3]. 2. Zastosowanie ICI w miejscowo zaawansowanym raku odbytnicy (locally advanced rectal cancer) z dMMR/MSI-H [ESCAT: I-B]: • Leczenie neoadjuwantowe (przedoperacyjne): ◦ Pacjenci z miejscowo zaawansowanym guzem dMMR lub MSI-H (w górnej, środkowej lub dolnej części odbytnicy) powinni otrzymać dostarlimab (przeciwciało blokujące PD-1) w ramach zaplanowanego leczenia neoadjuwantowego trwającego 6 miesięcy [II, A; ESCAT I-B]. ◦ Należy zauważyć, że dostarlimab nie jest zatwierdzony do tego wskazania przez Europejską Agencję Leków (EMA) ani amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA) [II, A]. ◦ Neoadjuwantowa chemioterapia nie może być zalecana dla guzów dMMR i MSI-H [V, D]. • Strategia "watch-and-wait" (obserwuj i czekaj): ◦ Dla wszystkich raków odbytnicy z dMMR lub MSI-H, które osiągnęły cCR po leczeniu inhibitorem PD-1, zalecana jest strategia "watch-and-wait" (obserwuj i czekaj) [II, A].

4.1.3. Aktualny status refundacyjny

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 16 września 2026 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 października 2026 roku pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda®) w dożylnej formie podania dostępny jest bezpłatnie w ramach programu lekowego:

- B.4: „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)” [1].

4.2. Rak dróg żółciowych (PrL B.5)

4.2.1. Problem zdrowotny

DEFINICJA

Rak dróg żółciowych (ang. *biliary tract cancer*; BTC) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z nabłonka wyścielającego drogi żółciowe [36].

W Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych w wersji 10 (ICD-10; ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) rak dróg żółciowych jest klasyfikowany pod kodami:

- C22 (Nowotwór złośliwy wątroby i przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych),
- C23 (Nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego),

- oraz C24 (Nowotwór złośliwy innych niedokładnie określonych części dróg żółciowych) [36, 37].

Ze względu na różnice w histologii, ponad 90% nowotworów dróg żółciowych stanowią gruczolakoraki wywodzące się z nabłonka gruczołowego, natomiast pod względem lokalizacji anatomicznej wyróżnia się raka pęcherzyka żółciowego (ang. gallbladder cancer; GBC) oraz raki przewodów żółciowych (łac. cholangiocarcinoma; CCA). W obrębie CCA wyodrębnia się postać wewnątrzwątrobową (iCCA), stanowiącą około 10–20% wszystkich rozpoznań CCA, oraz postać zewnątrzwątrobową (eCCA), która obejmuje raka okołownękowego (ok. 50–60%) i dystalnego (ok. 20–30%) [36, 37].

EPIDEMIOLOGIA

Tabela 11.
Dane epidemiologiczne dotyczące raka dróg żółciowych w Polsce (GLOBOCAN 2022) [27]

Populacja	Zapadalność		Zgony		5-letnia chorobowość	
	Liczba przypadków	ASR (Świat)	Liczba przypadków	ASR (Świat)	Liczba przypadków	proporcja na 100 tys.
Nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego (C23)[a]						
mężczyźni	305	0,79	229	0,58	402	2,2
kobiety	784	1,5	604	1,1	932	4,8
ogółem	1089	1,2	833	0,87	1334	3,5

ASR (ang. *age-standardized rate*) – standaryzowany według wieku współczynnik na 100 tys.
a) Brak danych dla ICD-10 C22 i C24.

Tabela 12.
Dane epidemiologiczne dotyczące raka dróg żółciowych w Polsce (KRN 2023) [28]

Populacja	Zachorowania		Zgony	
	Liczba przypadków	ASR (Europa)[a]	Liczba przypadków	ASR (Europa)[a]
Nowotwór złośliwy wątroby i przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych (C22)				
mężczyźni	1022	6,35	1305	8,43
kobiety	673	3,14	964	4,44
ogółem	1695	4,49	2269	6,15
Nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego (C23)				
mężczyźni	150	0,96	157	1,10
kobiety	405	1,88	459	2,12
ogółem	555	1,49	616	1,69
Nowotwór złośliwy innych niedokładnie określonych części dróg żółciowych (C24)				
mężczyźni	486	3,12	456	3,08
kobiety	502	2,33	526	2,43
ogółem	988	2,67	982	2,69

ASR (ang. *age-standardized rate*) – standaryzowany według wieku współczynnik na 100 tys.
a) Standardowa populacja Europy (ang. *European Standard Population* 2013).
b) W ramach raportów KRN raportowane są dane dla kodu nadrzędnego ICD-10 C24 (Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych dróg żółciowych). Spośród

ROKOWANIE

Rokowanie w raku dróg żółciowych (BTC) jest złe, co wynika przede wszystkim z agresywnego przebiegu choroby oraz faktu, że większość przypadków rozpoznawana jest w stadium zaawansowanym. BTC charakteryzuje się wysoką śmiertelnością i niską przeżywalnością na całym świecie. Ogólny wskaźnik przeżyć 5-letnich dla wszystkich etapów choroby wynosi mniej niż 20%.

Prognozy przeżycia pacjentów są ściśle uzależnione od stadium choroby w momencie diagnozy oraz możliwości przeprowadzenia resekcji chirurgicznej.

- W przypadku guzów nieoperacyjnych 5-letnie przeżycie wynosi obecnie poniżej 5%,
- w przypadku guzów resekcyjnych wskaźnik ten wzrasta, lecz nadal pozostaje na niskim poziomie poniżej 40%,
- dla pacjentów w stadium przerzutowym (dane z USA) przeżycie 5-letnie szacuje się na zaledwie 2–3%.

względne 5-letnie wskaźniki przeżycia wahają się w zależności od umiejscowienia nowotworu:

- iCCA (rak wewnątrzwątrobowy): 2% do 15%,
- eCCA (rak zewnątrzwątrobowy): 2% do 30%,
- GBC (rak pęcherzyka żółciowego): 2% do 70.

4.2.2. Wytyczne praktyki klinicznej

Wytyczne praktyki klinicznej (PTOK 2025, ESMO 2025 i NCCN 2025) jako preferowane leczenie I linii zalecają skojarzenie gemcytabiny i cisplatyny z inhibitorem punktu kontrolnego: pembrolizumabem lub durwalumabem. Sam schemat gemcytabina + cisplatyna pozostaje standardem u pacjentów z przeciwwskazaniami do immunoterapii (Tabela 13) [38–40].

Tabela 13.
Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia dróg żółciowych

Towarzystwo naukowe i rok wydania zaleceń [ref]	Zalecenia
PTOK 2025 [38]	• optymalne leczenie 1 linii obejmuje stosowanie durwalumabu lub pembrolizumabu skojarzonych z gemcytabiną i ciplatyną (I A) • u pacjentów z przeciwskazaniami do stosowania cisplatyny można zastosować oksaliplatynę (I C), • u chorych niekwalifikujących się do dwulekowej chemioterapii można zastosować monoterapię gemcytabiną (III B)
NCCN 2025 [39]	I linia leczenia: Preferowane opcje: • durwalumab w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną (kategoria 1), • pembrolizumab z skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną (kategoria 1). Alternatywne opcje: • gemcytabina skojarzona z cisplatyną (kategoria 1), • kapecytabina skojarzona z oksaliplatyną, • schemat FOLFOX, • gemcytabina skojarzona z nab-pakliatkselem, • gemcytabina skojarzona z oksaliplatyną, • 5-fluorouracyl, • kapecytabina, • gemcytabina.
ESMO 2025 [40]	W 1. linii leczenia zalecane jestskojarzenie durwalumabu z gemcytabiną i cisplatyną oraz pembrolizumab w skojarzeniu z gemcytabina i cisplatyną [I, A].

4.2.3. Aktualny status refundacyjny

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 października 2026 roku pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda®) nie był refundowany we wskazaniu obejmującym drogi żółciowe[1]. W momencie opracowywania niniejszej analizy (w wersji 2.0) zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 16 września 2026 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2026 roku pembrolizumab uzyskał refundację we wskazaniu obejmującym I linię zaawansowanego raka dróg żółciowych [5].

4.3. Rak płuca (PrL B.6)

4.3.1. Problem zdrowotny

DEFINICJA

Rak płuca (ang. lung cancer) jest nowotworem złośliwym oskrzela i płuca (ICD-10: C34). Nowotwór ten jest również nazywany nowotworem oskrzelopochodnym, ponieważ wywodzi się z komórek

wyścielających drogi oddechowe. Terminem raka płuca określa się raka tchawicy, oskrzeli (dróg oddechowych) i miąższu płucnego (pęcherzyków płucnych). Rozwój nowotworu jest następstwem przemiany komórek prawidłowego nabłonka oddechowego w wyniku zaburzeń (w większości mutacji) genów. Zaburzenia te powstają najczęściej na skutek działania czynników rakotwórczych, z których głównym jest palenie tytoniu (czynne lub bierne), odpowiadające za 80% do 90% wszystkich przyczyn zachorowań [41–43].

W płucach może rozwinąć się kilkadziesiąt różnych typów nowotworów złośliwych. Najprostszy podział wyróżnia trzy główne grupy:

1. Niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP; ang. *non-small-cell lung cancer*), który stanowi znaczną większość, bo około 80% wszystkich rozpoznań. W obrębie NDRP wyróżnia się następujące podtypy:

- rak gruczołowy (około 40% przypadków) – najczęściej występuje w drobnych drogach oddechowych i jest w mniejszym stopniu związany z narażeniem na dym tytoniowy.
- rak płaskonabłonkowy (około 30% przypadków) – jest bardzo silnie związany z narażeniem na dym tytoniowy, występuje zwykle w dużych oskrzelach (przywnękowo).
- rak wielkokomórkowy (poniżej 10% przypadków) – ma różną lokalizację, a jego przebieg kliniczny jest podobny jak w gruczolakoraku.
- rak płuca nieokreślony (NOS; ang. not otherwise specified) – rozpoznawany w sytuacji, gdy na podstawie badań nie można określić podtypu histologicznego, przy czym jego udział nie powinien przekraczać 10% wszystkich rozpoznań NDRP.

2. Raka drobnokomórkowego (DRP; ang. small-cell lung cancer, SCLC), stanowiącego około 15% wszystkich rozpoznań raka płuc. DRP charakteryzuje się wysokim wskaźnikiem proliferacji, szybkim wzrostem i wczesnym występowaniem stadium rozsiewu.

3. Inne, rzadkie nowotwory płuca – stanowią około 5% rozpoznań [41–43].

EPIDEMIOLOGIA

Tabela 14.
Dane epidemiologiczne dotyczące raka płuca w Polsce (GLOBOCAN 2022) [27]

Populacja	Zapadalność		Zgony		5-letnia chorobowość	
	Liczba przypadków	ASR (Świat)	Liczba przypadków	ASR (Świat)	Liczba przypadków	proporcja na 100 tys.
Oskrzela i płuco (C34)						
mężczyźni	19 206	52,5	16 596	44,7	22 776	124,6
kobiety	11 173	24,1	9 439	19,7	15 957	82,0
ogółem	30 379	36,5	26 035	30,5	38 733	102,6

ASR (ang. *age-standardized rate*) – standaryzowany według wieku współczynnik na 100 tys.

Tabela 15.
Dane epidemiologiczne dotyczące raka płuca w Polsce (KRN 2023) [28]

Populacja	Zachorowania		Zgony	
	Liczba przypadków	ASR (Europa)[a]	Liczba przypadków	ASR (Europa)[a]
	Oskrzela i płuco (C34)			
mężczyźni	12 254	77,01	13 553	87,89
kobiety	8 791	40,08	8 602	39,11
ogółem	21 045	55,00	22 155	58,66

ASR (ang. *age-standardized rate*) – standaryzowany według wieku współczynnik na 100 tys.
a) Standardowa populacja Europy (ang. *European Standard Population* 2013).

ROKOWANIE

Rokowanie w raku płuca, będącym najczęstszym nowotworem złośliwym w Polsce i pierwszą przyczyną zgonów nowotworowych, zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania nowotworu. W Polsce, pomimo postępu diagnostycznego i terapeutycznego, pięć lat od rozpoznania raka płuca przeżywa około 14% mężczyzn i 20% kobiet [41–43].

Rokowanie w niedrobnokomórkowym raku płuca (NDRP). Ogólny odsetek 5-letnich przeżyć w NDRP wynosi 15–20%. Rokowanie zmienia się drastycznie w zależności od stopnia zaawansowania w momencie rozpoznania nowotworu:

- U pacjentów po doszczętnej resekcji (lobektomia/segmentektomia) odsetek 5-letnich przeżyć wynosi około 55%.
- u chorych w stopniu III (po radiochemioterapii i immunoterapii konsolidującej) odsetek 5-letnich przeżyć wynosi około 40%.
- w stopniu IV (choroba uogólniona) mediana czasu przeżycia wynosi 10–12 miesięcy [41–43].

Rokowanie w przebiegu drobnokomórkowego raka płuca (DRP) jest gorsze niż w NDRP.

- W postaci ograniczonej (limited disease, LD, odpowiadającej stopniom TNM I−III) odsetek 3-letnich przeżyć wynosi około 20%.
- w postaci rozsianej (extensive disease, ED, odpowiadającej stopniowi TNM IV) odsetek 3-letnich przeżyć wynosi <5% [41–43].

Na rokowanie w zaawansowanych stadiach wpływają także czynniki kliniczne i molekularne niezwiązane bezpośrednio z guzem,tj.:

- stan sprawności chorego (oceniany według skali ECOG).
- stopień ubytku masy ciała w okresie poprzedzającym rozpoznanie.
- szerzenie się nowotworu otaczającymi przestrzeniami powietrznymi (tzw. STAS, spread through air-spaces) jest szczególnie niekorzystnym czynnikiem rokowniczym.
- kontynuowanie palenia tytoniu w trakcie i po zakończeniu leczenia znacząco pogarsza wyniki leczenia.
- w przypadku DRP, wysoka aktywność dehydrogenazy kwasu mlekowego (LDH) wiąże się z niekorzystnym rokowaniem.

- rokownicze znaczenie aktywujących mutacji w genach EGFR i ALK jest niejednoznaczne [41–43].

Baza danych SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results), prowadzona przez National Cancer Institute (NCI) zawiera dane na temat 5-letniego przeżycia, w zależności od zasięgu rozsiewu nowotworu: zlokalizowany, regionalny i odległy. Nowotwór zlokalizowany to taki, w którym nie ma oznak, że rozprzestrzenił się poza płuco; regionalny oznacza, że rak rozprzestrzenił się poza płuco do pobliskich struktur lub węzłów chłonnych, natomiast odległy oznacza rozsiew do odległych części ciała, takich jak mózg, kości, wątroba lub drugie płuco. W przypadku pacjentów z NDRP zdiagnozowanych między 2015 a 2021 rokiem, wskaźnik 5-letniej względnej przeżywalności dla NDRP zlokalizowanego wyniósł 67%. Dla raka sklasyfikowanego jako regionalny wskaźnik ten spada do 40%. W przypadku nowotworów odległych, wskaźnik przeżywalności wyniósł 12%. Łącznie, w oparciu o dane z bazy SEER, 5-letnie przeżycie chorych z NDRP wyniosło 32% [44].

4.3.2. Wytyczne praktyki klinicznej

Zgodnie z zaleceniami PTOK 2025, a także NCCN 2025 oraz ESMO 2025 leczenie immunoterapią, w tym pembrolizumabem w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapia jest zalecane w leczeniu neoadjuwantowym, adjuwantowym raka płuca oraz w liniach I i kolejnej zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (Tabela 16) [12, 42, 44].

Tabela 16.
Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia NDRP

Towarzystwo naukowe i rok wydania zaleceń [ref]	Zalecenia
PTOK 2025 [42]	Immunoterapia z wykorzystaniem inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych (ICI), takich jak przeciwciała anty-PD-1 (pembrolizumab, niwolumab, cemiplimab) oraz anty-PD-L1 (atezolizumab, durwalumab), stanowi preferowaną przez najnowsze wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) metodę leczenia systemowego w różnych stadiach raka płuca. Wybór schematu immunoterapii jest ściśle zależny od typu histologicznego nowotworu (NDRP lub DRP), stopnia zaawansowania klinicznego oraz ekspresji białka PD-L1 (ligand programowanej śmierci 1), przy czym badania w kierunku PD-L1 są wymagane do kwalifikowania do leczenia ICI. W leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) stosuje się następujące schematy: 1. Leczenie adjuwantowe i okołooperacyjne: ◦ U pacjentów w stopniach zaawansowania II do IIIA po całkowitej resekcji i wcześniejszej chemioterapii (CHT), u których stwierdzono ekspresję PD-L1 ≥50%, leczeniem z wyboru jest pooperacyjne leczenie atezolizumabem przez 12 miesięcy (I, A). ◦ U chorych w stopniach zaawansowania II i III kwalifikujących się wyjściowo do radykalnej resekcji miąższu płucnego należy rozważyć zastosowanie przedoperacyjnej immunochemioterapii (ICHT) lub leczenia okołooperacyjnego z udziałem przedoperacyjnej ICHT i pooperacyjnej immunoterapii (I, A). 2. Leczenie NDRP w stadium miejscowo zaawansowanym (stopień III, nieoperacyjny): ◦ U chorych z odpowiedzią lub stabilizacją po zakończeniu równoczesnej radiochemioterapii (RCHT) (i ujemnym statusem EGFR/ALK) wskazana jest konsolidująca immunoterapia durwalumabem (I, A). 3. I linia leczenia NDRP w stadium uogólnionym (stopień IV): ◦ u chorych z ekspresją PD-L1 ≥50% (bez zaburzeń molekularnych) należy stosować monoterapię (pembrolizumabem, atezolizumabem lub cemiplimabem) (I, A). Cemiplimab w skojarzeniu z chemioterapią można rozważyć w przypadku dużej masy lub dynamiki wzrostu nowotworu.

Towarzystwo naukowe i rok wydania zaleceń [ref]	Zalecenia
	◦ u chorych z ekspresją PD-L1 <50% (bez zaburzeń molekularnych) preferowana jest ICHT, np. pembrolizumab, niwolumab z ipilimumambem, cemiplimab lub durwalumab z tremelimumabem w skojarzeniu z CHT (I, A).
NCCN 2025 [45]	Immunoterapia z wykorzystaniem inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych (ICI), takich jak przeciwciała anty-PD-1 (pembrolizumab, niwolumab, cemiplimab) oraz anty-PD-L1 (atezolizumab, durwalumab), stanowi preferowaną metodę leczenia systemowego pacjentów z NDRP w różnych stadiach zaawansowania. Immunoterapia w zaawansowanym lub przerzutowym NDRP: Kluczowym warunkiem do zastosowania ICI w pierwszej linii jest brak przeciwwskazań do ich stosowania (tj. aktywna choroba autoimmunologiczna lub bieżące stosowanie leków immunosupresyjnych) oraz brak aktywnych zaburzeń molekularnych (mutacji w gach kodujących EGFR, ALK, RET lub ROS1), które są związane ze zmniejszoną korzyścią ze stosowania ICI. 1. Ekspresja PD-L1 ≥50% (pierwsza linia): niezależnie od histologii preferowana jest monoterapia pembrolizumabem, atezolizumabem oraz cemiplimabem (kategoria 1) 2. NDRP niepłaskonabłonkowy (pierwsza linia): preferowane są schematy chemioimmunoterapii (ICHT, kategoria 1), takie jak pembrolizumab w skojarzeniu z karboplatyną/cisplatyną i pemetreksedem. Inne zalecane opcje to atezolizumab w skojarzeniu z karboplatyną, paklitakselem i bewacyzumabem. Stosuje się również kombinację niwolumab + ipilimumab + CHT (kategoria 1). 3. NDRP płaskonabłonkowy (pierwsza linia): preferowana jest ICHT (kategoria 1), np. pembrolizumab w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem lub paklitakselem związanym z albuminą. Wśród innych rekomendowanych opcji znajdują się niwolumab + ipilimumab (z CHT lub bez) oraz durwalumab + tremelimumab + CHT. Wykazano, że terapia niwolumabem + ipilimumabem + CHT wiązała się z wystąpieniem korzyści klinicznych niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1. 4. Kolejne linie leczenia: u pacjentów, którzy wcześniej nie otrzymali immunoterapii (IO), preferowane jest leczenie systemowe z zastosowaniem inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych (kategoria 1), w tym niwolumabu, pembrolizumabu i atezolizumabu. Immunoterapia w resekcyjnym i miejscowo zaawansowanym stadium choroby (stopnie II–III): 1. Leczenie okołooperacyjne/adjuwantowe: immunoterapia adjuwantowa jest zalecana po całkowitej resekcji (R0) i wcześniejszej chemioterapii dla pacjentów, u których nie stwierdzono obecności mutacji EGFR, ani rearanżacji ALK. Do rekomendowanych opcji terapeutycznych należą: ◦ atezolizumab u pacjentów z nowotworem stopnia IIB do IIIA, stopnia IIIB (tylko T3, N2) lub IIA wysokiego ryzyka, z ekspresją PD-L1 ≥1%. ◦ pembrolizumab jest zalecany w tej samej grupie pacjentów co atezolizumab, przy czym Panel NCCN zaznacza, że korzyść jest niejasna dla pacjentów z poziomem PD-L1 poniżej 1%. ◦ W przypadku leczenia neoadjuwantowego, preferowana jest neoadjuwantowa chemioterapia ± immunoterapia w większości przypadków, szczególnie dla wyselekcjonowanych pacjentów z chorobą N2, po której rozważa się leczenie chirurgiczne. 2. Leczenie w stadium nieresekcyjnym (stopień III): w przypadku guzów nieresekcyjnych (T4, N0–1) bez wysięku opłucnowego, po definitywnej jednoczesnej chemio-radioterapii (CRT) (kategoria 1), zalecana jest immunoterapia durwalumabem (kategoria 1). Durwalumab może być również rozważony po sekwencyjnej chemio-radioterapii.
ESMO 2025 [46, 47]	Immunoterapia (IT) z wykorzystaniem inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych (ICI), w tym przeciwciał anty-PD-1 (pembrolizumab, niwolumab, cemiplimab, tislelizumab) oraz anty-PD-L1 (atezolizumab, durwalumab), stanowi preferowaną przez najnowsze wytyczne ESMO metodę leczenia systemowego pacjentów z NDRP w różnych stadiach zaawansowania, szczególnie u tych, u których rozwój guza nie jest związany z zaburzeniami onkogennymi (EGFR, ALK, ROS1, BRAF, RET, NTRK, MET, KRAS G12C lub HER2). Kluczowe Zastosowania Immunoterapii w NDRP według ESMO 1. Miejscowo zaawansowany i resekcyjny NDRP (Stopień II–III) • Terapia okołooperacyjna/neoadjuwantowa: neoadjuwantowa lub okołooperacyjna chemioterapia w skojarzeniu z ICI jest zalecana w NDRP resekcyjnym w stopniu II–III bez mutacji EGFR lub ALK („wild type") [I, A]. Wśród preferowanych schematów znajdują się: ◦ niwolumab–CHT [I, A]. ◦ pembrolizumab–CHT a następnie pembrolizumab stosowany adjuwantowo [I, A]. ◦ durwalumab–CHT a następnie durwalumab stosowany adjuwantowo [I, A]. ◦ tislelizumab–CHT a następnie tislelizumab stosowany adjuwantowo [I, A]. • Terapia adjuwantowa: mononterapia ICI jest zalecana po chemioterapii u pacjentów z NDRP stopnia II–IIIA bez mutacji EGFR lub ALK („wild type"):

Towarzystwo naukowe i rok wydania zaleceń [ref]	Zalecenia
	◦ atezolizumab przez 1 rok jest rekomendowany dla pacjentów ze stopniem II–IIIA (T ≥5 cm) z PD-L1 TC ≥1% [I, A; ESMO-MCBS v2.0 score: A (AT)]. ◦ pembrolizumab przez 1 rok jest zalecany dla pacjentów ze stopniem II–IIIA (T ≥4 cm), niezależnie od ekspresji PD-L1 [I, A; ESMO-MCBS v2.0 score: A (AT)]. • Leczenie Konsolidujące (nieresekcyjny rak płuca, stopień III): u pacjentów z prawidłową postacią EGFR, u których nie doszło do progresji po jednoczesnej chemio-radioterapii (CRT), zalecane jest leczenie konsolidujące durwalumabem przez 1 rok [I, A; ESMO-MCBS v2.0 score: 4]. Durwalumab może być również zalecany po sekwencyjnej CRT [III, B]. 2. Przerzutowy NDRP (mNSCLC) (PS 0–1, bez zaburzeń onkogennych) • Wysoka ekspresja PD-L1 (≥50%) (pierwsza linia): ◦ Monoterapia ICI jest uważana za standardowe leczenie pierwszej linii [I, A]. Opcje obejmują pembrolizumab [ESMO-MCBS v1.1 score: 5/A], atezolizumab (jeśli ICs ≥10%) lub cemiplimab [ESMO-MCBS v1.1 score: 4]. • Niska lub nieznana ekspresja PD-L1 (<50%) (leczenie pierwszej linii): ◦ Preferowana jest terapia skojarzona – chemioterapia w schemacie podwójnym z pochodnymi platyny z inhibitorami anty-PD-(L)1 (chemoimmunoterapia, ICHT) [I, A]. Opcje obejmują schematy z pembrolizumabem (np. w skojarzeniu z karboplatyną–(nab-paklitakselem dla raka płaskonabłonkowego lub pemetreksedem dla niepłaskonabłonkowego NDRP, atezolizumabem (np. w skojarzeniu z bewacyzumabem–paklitakselem–karboplatyna dla niepłaskonabłonkowego NDRP), cemiplimabem lub tislelizumabem. ◦ Inną opcję terapeutyczną u pacjentów z PD-L1 ≥1% stanowi podwójna immunoterapia niwolumab–ipilimumab [I, A]. • Druga linia leczenia (dla pacjentów nieleczonych ICI w pierwszej linii): ◦ Inhibitory PD-(L)1 (niwolumab, pembrolizumab i atezolizumab) są leczeniem z wyboru dla większości pacjentów (z wyjątkiem pacjentów bez nikotynizmu w historii leczenia) [I, A]. Pembrolizumab [ESMO-MCBS v1.1 score: 5] jest zalecany w NSCLC z ekspresją PD-L1 ≥1% [I, A]. Zastosowanie immunoterapii u pacjentów z obecnością zaburzeń onkogennych (EGFR, ALK, ROS1, BRAF, RET, MET, KRAS G12C lub HER2) jest ograniczone (preferowane jest leczenie ukierunkowane molekularnie). Immunoterapia może być stosowana po progresji. Czas trwania leczenia ICI powinien być ograniczony do 2 lat [I, B], zwłaszcza w przypadku leczenia podtrzymującego niwolumabem–ipilimumabem ze względu na ryzyko toksyczności [I, A].

4.3.3. Aktualny status refundacyjny

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2026 roku pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda®) w dożylnej formie podania dostępny jest bezpłatnie w ramach programu lekowego:

- B.6: „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)" [48].

4.4. Rak piersi (PrL B.9. FM)

4.4.1. Problem zdrowotny

DEFINICJA

Rak piersi (ang. *breast cancer*) jest nowotworem złośliwym, który powstaje z komórek gruczołu piersiowego. Nowotwór ten rozwija się miejscowo w piersi, dając przerzuty do węzłów chłonnych i narządów wewnętrznych, takich jak np. płuca, wątroba, kości i mózg. W Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych w wersji 10 (ICD-10) rak piersi jest przypisany do kodu C50 [49–51].

Ze względu na różnice w histologii, większość nowotworów piersi wywodzi się z przewodów (rak przewodowy), a znacznie mniejsza część powstaje ze zrazików (rak zrazikowy). Rak piersi jest klasyfikowany jako przedinwazyjny (około 20% przypadków) lub inwazyjny (naciekający) (około 80% przypadków). Stosunkowo rzadko nowotwory piersi mogą rozwijać się także z innych tkanek wchodzących w skład budowy piersi, np. jako mięsaki z tkanki mięśniowej [49–51].

Wyróżnia się m.in. podtyp trójujemnego raka piersi (TNBC; ang. *triple-negative breast cancer*), który stanowi 15–20% wszystkich przypadków. TNBC charakteryzuje się brakiem ekspresji receptorów hormonalnych (estrogenowych (ER) i progesteronowych (PgR)) oraz brakiem nadekspresji receptora HER2. Komórki nowotworowe w TNBC mają wysoką dynamikę wzrostu, złośliwość kliniczną oraz niższe zróżnicowanie [49–51].

Stopień zaawansowania nowotworu klasyfikuje się przy pomocy kryteriów TNM (od łacińskich słów tumor, nodules i metastases). Termin „zaawansowany rak piersi" (ang. advanced breast cancer) obejmuje zarówno miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego raka piersi (stopień IIB-III), jak i przerzutowego raka piersi (stopień IV) [49–51].

EPIDEMIOLOGIA

Tabela 17.
Dane epidemiologiczne dotyczące raka piersi w Polsce (GLOBOCAN 2022) [27]

Populacja	Zapadalność		Zgony		5-letnia chorobowość	
	Liczba przypadków	ASR (Świat)	Liczba przypadków	ASR (Świat)	Liczba przypadków	proporcja na 100 tys.
			Rak piersi (C50)			
mężczyźni	x	x	x	X	x	x
kobiety	24 418	66,0	8 723	17,4	100 017	514,1
ogółem	24 418	66,0	8 723	17,4	100 017	514,1

ASR (ang. *age-standardized rate*) – standaryzowany według wieku współczynnik na 100 tys.

Tabela 18.
Dane epidemiologiczne dotyczące raka piersi w Polsce (KRN 2023) [28]

Populacja	Zachorowania		Zgony	
	Liczba przypadków	ASR (Europa)[a]	Liczba przypadków	ASR (Europa)[a]
	Pierś (C50)			
mężczyźni	208	1,32	70	0,52
kobiety	21 716	103,83	6 757	31,53
ogółem	21 924	57,36	6 827	18,80

ASR (ang. *age-standardized rate*) – standaryzowany według wieku współczynnik na 100 tys.
a) Standardowa populacja Europy (ang. *European Standard Population* 2013).

ROKOWANIE

Rokowanie w raku piersi zależy głównie od wczesnego wykrycia nowotworu, jego typu biologicznego oraz stopnia zaawansowania. Średni odsetek 5-letnich przeżyć (OS) u kobiet z rakiem piersi w Polsce wynosi 74%. Rokowanie jest silnie powiązane ze stopniem zaawansowania choroby w momencie diagnozy (klasyfikacja TNM), gdzie dla stopnia I odsetek 5-letnich przeżyć wynosi 95%, dla stopnia II – 50%, dla stopnia III – 25%, a dla stopnia IV (przerzutowego raka piersi) jest to <5%. Czynniki prognostyczne obejmują markery biochemiczne i molekularne, takie jak status receptora estrogenowego (ER), receptora progesteronowego (PgR) oraz receptora HER2. Inne ważne czynniki to stopień złośliwości nowotworu, naciekanie naczyń limfatycznych oraz wskaźnik Ki-67. Typami histologicznymi inwazyjnego raka piersi o lepszym rokowaniu są rak rdzeniasty, śluzotwórczy i cewkowy. Z drugiej strony, trójujemny rak piersi (TNBC), stanowiący podtyp bez ekspresji ER, PgR i nadekspresji HER2, charakteryzuje się niekorzystnym przebiegiem klinicznym i złym rokowaniem. Pięcioletnie przeżycie w TNBC jest mniejsze (81,28%) niż w rakach innych niż TNBC (86,50%). W przypadku przerzutowego TNBC (mTNBC), wskaźnik 5-letniego przeżycia wynosi tylko 10,81%, a mediana przeżycia całkowitego (OS) dla pacjentek leczonych konwencjonalną chemioterapią to typowo 9–12 miesięcy [49–51].

Zgodnie z danymi z bazy SEER (*Surveillance, Epidemiology*, and End Results) opartymi na diagnozach z lat 2014–2020, 5-letni względny wskaźnik przeżycia dla raka piersi wynosi 91% dla wszystkich stadiów SEER łącznie. Dla raka sklasyfikowanego jako zlokalizowany (brak oznak rozprzestrzeniania się poza pierś) wskaźnik ten wynosi >99%, dla regionalnego (rozprzestrzenienie do pobliskich struktur lub węzłów chłonnych) – 87%, a dla odległego (przerzuty do narządów odległych, np. płuca, wątroby, kości) – 32% [52].

4.4.2. Wytyczne praktyki klinicznej

Zastosowanie immunoterapii w leczeniu raka piersi, zgodnie z wytycznymi ESMO i NCCN, jest standardem w terapii trójujemnego raka piersi (TNBC), zarówno we wczesnej, jak i przerzutowej postaci. W przypadku TNBC wysokiego ryzyka (stopień II–III) preferowany jest schemat pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym, z kontynuacją w fazie adjuwantowej. W

przypadku przerzutowego trójujemnego raka piersi (mTNBC), w pierwszej linii leczenia immunoterapia jest preferowaną opcją, gdy ekspresja PD-L1 (mierzona wskaźnikiem *Combined Positive Score*, CPS) wynosi ≥ 10, wówczas stosowany jest pembrolizumab z chemioterapią (taką jak paklitaksel, nab-paklitaksel lub karboplatyna-gemcytabina, Tabela 19) [14, 53–56].

Tabela 19.
Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia raka piersi

Towarzystwo naukowe i rok wydania zaleceń [ref]	Zalecenia
Polska adaptacja wytycznych NCCN 2024 [53]	Wytyczne NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Poland Edition (Wersja 4.2024) stanowią adaptację oryginalnych amerykańskich wytycznych NCCN, uwzględniającą specyfikę warunków lokalnych, dostępność terapii oraz priorytety opieki zdrowotnej w Polsce. Kluczowe różnice polegają na ścisłym dostosowaniu zaleceń do lokalnej dostępności leków (np. brak dostępności pertuzumabu w leczeniu adjuwantowym), a także na uwzględnieniu standardów organizacji opieki (Breast Units, wsparcie psychologiczne), które są istotne z perspektywy systemu opieki zdrowotnej w Polsce.
NCCN 2025 [14]	Immunoterapia jest kluczowym elementem leczenia trójujemnego raka piersi (TNBC) o wysokim ryzyku, zarówno we wczesnym stadium, jak i w chorobie przerzutowej, a także w przypadku nowotworów litych z określonymi rzadkimi biomarkerami molekularnymi. Leczenie wczesnego/miejscowo zaawansowanego TNBC (neoadjuwantowe i adjuwantowe) W przypadku TNBC (T1c–4, N0 lub N+), stosowanie ICI jest ukierunkowane na osiągnięcie całkowitej odpowiedzi patologicznej (pCR) i poprawę przeżycia wolnego od zdarzeń. • Schemat preferowany (leczenie neoadjuwantowe): ◦pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią (karboplatyna + paklitaksel, a następnie cyklofosfamid + doksorubicyna lub epirubicyna) (dla TNBC wysokiego ryzyka) [Kategoria 1, Preferowany]. • Schemat adjuwantowy: ◦pembrolizumab (kontynuacja przez dziewięć cykli po operacji u pacjentów, którzy otrzymali pembrolizumab neoadjuwantowo, niezależnie od pCR) [Kategoria 2A]. Leczenie przerzutowego (M1) lub nawrotowego TNBC W pierwszej linii leczenia rozsianego TNBC wybór terapii zależy od poziomu ekspresji PD-L1 (mierzonej za pomocą Combined Positive Score, CPS). •Schemat preferowany (pierwsza linia, PD-L1 CPS ≥ 10): ◦pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią (nab-paklitaksel, paklitaksel lub gemcytabina i karboplatyna) (niezależnie od statusu mutacji BRCA) [Kategoria 1, Preferowany]. • Schematy dla guzów z biomarkerami, które kwalifikują pacjentów do określonej terapii niezależnie od tradycyjnego podtypu raka piersi (ang. tumor-agnostic biomarkers) (późniejsze linie leczenia): ◦pembrolizumab (dla TMB-H – wysokiego obciążenia mutacyjnego guza, ≥ 10 mut/Mb) [Kategoria 2A]. ◦ Pembrolizumab lub Dostarlimab-gxly (dla guzów z MSI-H/dMMR – wysoką niestabilnością mikrosatelitarną/niedoborem naprawy niesparowanych zasad DNA) [Kategoria 2A]
ESMO 2025 [54–56]	Immunoterapia jest standardem leczenia w podtypie trójujemnego raka piersi (TNBC), zarówno we wczesnej, jak i w przerzutowej postaci. Leczenie wczesnego trójujemnego raka piersi – schemat neoadiuwantowy i adiuwantowy •W przypadku TNBC w stopniu cT1c-4 N0 lub dowolnym N-dodatnim (stopień II–III), preferowaną opcją jest chemioterapia w skojarzeniu z pembrolizumabem w schemacie neoadiuwantowym [I, A]. •Pembrolizumab powinien być podawany co 3 tygodnie w trakcie fazy neoadiuwantowej [I, A] oraz kontynuowany przez dziewięć 3-tygodniowych cykli w fazie adiuwantowej, niezależnie od osiągnięcia patologicznej całkowitej odpowiedzi (pCR) [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: A]. •ICI nie powinien być stosowany wyłącznie adiuwantowo, tj. bez wcześniejszego neoadiuwantowego stosowania ICI [V, D]. • W TNBC w stopniu wczesnym, decyzje terapeutyczne nie powinny być uzależnione od ekspresji PD-L1 [I, E]. Leczenie przerzutowego trójujemnego raka piersi (mTNBC) Leczenie pierwszej linii (w przypadku nowotworu zaawansowanego de novo lub nawrotu ≥ 6 miesięcy po zakończeniu (neo)adiuwantowej chemioterapii): •Jeśli PD-L1 jest +, preferowaną opcją jest chemioterapia w skojarzeniu z immunoterapią [I, A]. •W przypadku CPS ≥ 10, zaleca się pembrolizumab (ESMO-MCBS v2.0 score: 4) + paklitaksel, nab-paklitaksel lub karboplatyna-gemcytabina, gdy okres bez nawrotu choroby (DFI) wyniósł ≥6 miesięcy [I, A].

Towarzystwo naukowe i rok wydania zaleceń [ref]	Zalecenia
	•W przypadku dodatniej ekspresji PD-L1 (oznaczenie za pomocą testu diagnostycznego Ventana SP142), atezolizumab (ESMO-MCBS v2.0 score: 3) plus nab-paklitaksel stanowi opcję terapeutyczną, okres bez nawrotu choroby (DFI) wyniósł ≥12 miesięcy w krajach, w których to wskazanie jest zatwierdzone [II, B]. • Monoimmunoterapia (pembrolizumab) może być rozważana w późniejszych liniach leczenia w przypadku wysokiej ekspresji PD-L1 i braku uprzedniego stosowania immunoterapii. Inne wskazania: • pembrolizumab jest również zatwierdzony w przypadku guzów litych z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-high) [ESCAT I-C]. Monitorowanie: • Pacjenci otrzymujący pembrolizumab powinni być ściśle monitorowani pod kątem ryzyka zdarzeń niepożądanych związanych z układem immunologicznym (irAEs) [V, A]

4.4.3. Aktualny status refundacyjny

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2026 roku pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda®) w dożylnej formie podania dostępny jest bezpłatnie w ramach programu lekowego:

- B.9.FM: „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50) (ICD-10: C45)" [48].

4.5. Rak nerki (PrL B.10)

4.5.1. Problem zdrowotny

DEFINICJA

Rak nerki, dawniej nazywany guzem Grawitza lub nadnerczakiem, w większości przypadków wywodzi się z nabłonka cewek krętych bliższych, choć bardzo rzadko może pochodzić z innych struktur nerki. Rak nerkowokomórkowy (RCC; ang. renal cell carcinoma) jest najczęstszym nowotworem złośliwym nerek, odpowiada za około 80–90% wszystkich guzów nerek [57–59].

W Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych w wersji 10 (ICD-10) rak nerki (z wyłączeniem miedniczki nerkowej) jest przypisany do kodu C64 [57–59].

Rak nerki nie jest pojedynczą jednostką chorobową. Podtypy raka nerki są rozpoznawane na podstawie badania histopatologicznego, różnią się one przebiegiem klinicznym i wrażliwością na terapie onkologiczne. Zgodnie z klasyfikacją WHO wyróżnia się 3 główne typy histologiczne raka nerki:

1. typ jasnokomórkowy (ccRCC; ang. clear cell renal cell carcinoma), który stanowi około 80% wszystkich złośliwych guzów nerkowych;

2. typ brodawkowaty (papillary renal cell carcinoma), stanowiący 10–15% przypadków. Ten typ dzieli się dodatkowo na podtyp 1 oraz podtyp 2, charakteryzujący się gorszym rokowaniem;

3. typ chromofobny (chromophobe renal cell carcinoma), który stanowi 4–5% przypadków [57–59].

Występują także inne typy RCC (np. rak wywodzący się z cewki zbiorczej lub rak rdzeniasty), które stanowią <1% przypadków i charakteryzują się zwykle złym rokowaniem. Ponadto, określenie rak nerki bliżej nieokreślony (NOS; ang. not otherwise specified) jest stosowane, gdy morfologia guza nie spełnia kryteriów diagnostycznych żadnej ze znanych kategorii [57–59].

EPIDEMIOLOGIA

Tabela 20.
Dane epidemiologiczne dotyczące raka nerki w Polsce (GLOBOCAN 2022) [27]

Populacja	Zapadalność		Zgony		5-letnia chorobowość	
	Liczba przypadków	ASR (Świat)	Liczba przypadków	ASR (Świat)	Liczba przypadków	proporcja na 100 tys.
			Rak nerki (C64)			
mężczyźni	3 384	10,3	1 818	4,8	10 877	59,5
kobiety	2 280	5,5	1 044	1,9	7 502	38,6
ogółem	5 664	7,6	2 862	3,1	18 379	48,7

ASR (ang. *age-standardized rate*) – standaryzowany według wieku współczynnik na 100 tys.

Tabela 21.
Dane epidemiologiczne dotyczące raka nerki w Polsce (KRN 2023) [28]

Populacja	Zachorowania		Zgony	
	Liczba przypadków	ASR (Europa)[a]	Liczba przypadków	ASR (Europa)[a]
		Nerka za wyjątkiem miedniczki nerkowej (C64)		
mężczyźni	3 684	21,95	1 409	9,44
kobiety	2 254	10,59	891	4,10
ogółem	5 938	15,58	2 300	6,31

ASR (ang. *age-standardized rate*) – standaryzowany według wieku współczynnik na 100 tys.
a) Standardowa populacja Europy (ang. *European Standard Population* 2013).

ROKOWANIE

Rokowanie w RCC jest zróżnicowane i zależy od stopnia zaawansowania choroby, będącego najsilniejszym pojedynczym czynnikiem prognostycznym. Pięcioletnie przeżycie całkowite raportowane jest u około 60% wszystkich chorych, przy czym dla chorych w Polsce rozpoznanych w latach 1995–1999 wynosiło 53,8%. Rokowanie jest znacznie lepsze we wczesnych stadiach zaawansowania klinicznego, 5-letnie przeżycie wyniosło 81% dla stadium I, 73% – dla stadium II oraz 53% – dla stadium III. W przypadku IV stadium zaawansowania, czyli choroby przerzutowej, 5-letnie przeżycie całkowite wyniosło zaledwie 8% lub było raportowane jako <20%. W ujęciu klasyfikacji SEER, 5-letnie przeżycie

dla raka ograniczonego (localized) wynosi 93%, regionalnego (regional) – 75%, a dla postaci odległej (distant) – 18%. Na rokowanie wpływają również czynniki histologiczne, takie jak podtyp raka, stopień złośliwości według skali Fuhrman/ISUP oraz obecność różnicowania mięsakowatego. Wraz ze wzrostem stopnia złośliwości Fuhrman wskaźnik 5-letniego przeżycia spada. Typ jasnokomórkowy (ccRCC) ma gorsze rokowanie niż rak chromofobny, który rzadko daje przerzuty, natomiast obecność komponenty mięsakowatej jest niezależnym negatywnym czynnikiem rokowniczym. W przypadku uogólnionego RCC (przerzutowego) rokowanie ustala się za pomocą skal prognostycznych, takich jak skala IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium), gdzie dla korzystnego rokowania mediana przeżycia całkowitego w pierwszej linii leczenia wynosi 43,2 miesiąca, dla pośredniego 22,5 miesiąca, a dla niekorzystnego zaledwie 7,8 miesiąca. Należy podkreślić, że wprowadzenie nowoczesnych terapii systemowych, w tym połączenia pembrolizumabu z aksytynibem, znacząco poprawiło rokowanie w zaawansowanym RCC, zwłaszcza w grupach o pośrednim/niekorzystnym rokowaniu, gdzie 12-miesięczne przeżycie całkowite wzrosło do 87,3% w porównaniu do 71,3% dla sunitynibu. Ponadto leczenie uzupełniające pembrolizumabem u pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu znacząco wydłużyło przeżycie wolne od choroby (DFS), osiągając medianę DFS 22,4 miesiąca w porównaniu do 11,4 miesiąca dla placebo [57–61].

4.5.2. Wytyczne praktyki klinicznej

Zgodnie z wytycznymi PTOK, ESMO i NCCN, immunoterapia (ICI) odgrywa kluczową rolę zarówno w leczeniu uzupełniającym, jak i w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC). W leczeniu uzupełniającym pembrolizumab jest zalecany u wybranych pacjentów z operacyjnym, jasnokomórkowym RCC (ccRCC) wysokiego ryzyka nawrotu, w tym pacjentów M1 z brakiem dowodów choroby (NED) po całkowitej metastazektomii. Standardem pierwszej linii leczenia zaawansowanego ccRCC są skojarzenia inhibitorów PD-1 (np. pembrolizumab, niwolumab) z inhibitorami TKI (np. aksytynib, kabozantynib, lenwatynib), które są zalecane niezależnie od grupy ryzyka IMDC (NCCN, ESMO) lub ICI + ICI (niwolumab + ipilimumab) preferowane dla grup pośredniego i niekorzystnego ryzyka. Skojarzenia oparte na ICI są również preferowane w leczeniu podtypów niejasnokomórkowych (non-ccRCC), zwłaszcza w rakach z komponentą mięsakową oraz brodawkowatych (Tabela 22) [61–64].

Tabela 22.
Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia raka nerkowokomórkowego

Towarzystwo naukowe i rok wydania zaleceń [ref]	Zalecenia
PTOK 2024 [61]	Leczenie adjuwantowe: • U chorych na ccRCC należących do grupy wysokiego ryzyka nawrotu po usunięciu guza nerki (częściowa nefrektomia lub nefrektomia radykalna) można rozważyć stosowanie 12-miesięcznego leczenia uzupełniającego pembrolizumabem (II, B). • U chorych na przerzutowego ccRCC po doszczętnym wycięciu wszystkich przerzutów (metatazektomia) – wykonanym w ciągu roku po nefrektomii – należy rozważyć 12-miesięczne leczenie uzupełniające pembrolizumabem (II, A).

Towarzystwo naukowe i rok wydania zaleceń [ref]	Zalecenia
	• Rozważenie zastosowania uzupełniającego leczenia pooperacyjnego pembrolizumabem powinno uwzględniać znaczącą toksyczność immunoterapii i ograniczenia związane ze współwystępowaniem innych chorób. Leczenie pierwszej linii zaawansowanej choroby (ccRCC): • Zastosowanie skojarzenia niwolumabu i ipilimumabu u chorych na RCC należących do grupy pośredniego i niekorzystnego rokowania znamiennie poprawia rokowanie w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji (PFS) i przeżycia całkowitego (OS) w porównaniu z sunitynibem (I, A). • Skojarzenia **pembrolizumabu z aksytynibem**, niwolumabu z kabozantynibem oraz pembrolizumabu z lenwatynibem znamiennie poprawiają rokowanie w zakresie PFS i OS w porównaniu z sunitynibem u chorych na RCC (I, A). • W grupie chorych o korzystnym rokowaniu skojarzenie pembrolizumabu z aksytynibem oraz niwolumabu z kabozantynibem ma aktywność porównywalną z monoterapią inhibitorami kinaz tyrozynowych (TKI) (II, B). Leczenie systemowe po niepowodzeniu wcześniejszych terapii (ccRCC): • Druga linia po inhibitorze wielokinazowym (np. sunitynib, pazopanib): Lekami z wyboru są kabozantynib i niwolumab (I, A). Niwolumab znamiennie poprawia rokowanie chorych po niepowodzeniu TKI w porównaniu z ewerolimusem. • Druga linia po niwolumabie z ipilimumabem: W drugiej linii powinno się rozważyć zastosowanie kabozantynibu (III, B) lub aksytynibu (IV, B). • Trzecia linia po sekwencyjnym stosowaniu inhibitorów wielokinazowych (TKI): Chorzy na uogólnionego ccRCC powinni otrzymać niwolumab (I, B). Leczenie innych podtypów i specjalne uwagi: • Raki z różnicowaniem mięsakowatym: strategie terapeutyczne, takie jak skojarzenie niwolumabu z ipilimumabem lub pembrolizumabu z aksytynibem, powinny być brane pod uwagę jako opcja z wyboru. • Rak z kanalików zbiorczych i rak rdzeniasty: znikoma korzyść kliniczną dostępnych opcji immunoterapii w tych podtypach. • Antybiotykoterapia: U chorych, u których planowane jest rozpoczęcie immunoterapii, należy unikać stosowania antybiotyków w okresie dwóch miesięcy poprzedzających immunoterapię (II, C).
NCCN 2025 [62]	Leczenie adjuwantowe: • Pembrolizumab jest zalecany jako leczenie uzupełniające u pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po nefrektomii z powodu jasnokomórkowego RCC (ccRCC), w tym: ◦ Pacjenci w stopniu II (T2) z G4 lub cechami sarkomatoidalnymi (kategoria 1). ◦ Pacjenci w stopniu III (T3-T4) (kategoria 1). ◦ Pacjenci w stopniu IV (M1 NED) po całkowitej resekcji przerzutów (w ciągu 1 roku od nefrektomii) (kategoria 1). Leczenie pierwszej linii zaawansowanego ccRCC Rekomendacje są stratyfikowane według kryteriów rokowniczych IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium). A. Grupa Korzystnego Rokowania (Favorable Risk) • Leczenie preferowane (kategoria 1): ◦ aksytynib + pembrolizumab ◦ kabozantynib + niwolumab ◦ lenwatynib + pembrolizumab • Inne zalecane terapie (kategoria 2A): ◦ aksytynib + awelumab ◦ ipilimumab + niwolumab • Użyteczne w określonych okolicznościach (kategoria 2A): ◦ Aktywny nadzór (u wybranych, bezobjawowych pacjentów). B. Grupa Pośredniego/Niekorzystnego Rokowania (Intermediate/Poor Risk) • Leczenie preferowane (kategoria 1): ◦ aksytynib + pembrolizumab ◦ kabozantynib + niwolumab ◦ ipilimumab + niwolumab ◦ lenwatynib + pembrolizumab • Inne zalecane terapie (kategoria 2A): ◦ aksytynib + awelumab • Użyteczne w określonych okolicznościach (kategoria 3): ◦ Wysokie dawki IL-2 (u wyselekcjonowanych pacjentów z doskonałą wydolnością narządów). Leczenie kolejnych linii zaawansowanego ccRCC Rekomendacje zależą od statusu wcześniejszej immunoterapii. A. Pacjenci nieleczeni wcześniej ICI • Inne zalecane terapie (kategoria 2A): ◦ kabozantynib + niwolumab

Towarzystwo naukowe i rok wydania zaleceń [ref]	Zalecenia
	◦ lenwatynib + pembrolizumab ◦niwolumab (monoterapia) ◦aksytynib + pembrolizumab ◦ipilimumab + niwolumab B. Pacjenci po wcześniejszej immunoterapii • Użyteczne w określonych okolicznościach (kategoria 2A): ◦ ipilimumab + niwolumab • Użyteczne w określonych okolicznościach (kategoria 2B): ◦ aksytynib + pembrolizumab ◦ kabozantynib + niwolumab ◦lenwatynib + pembrolizumab Leczenie Zaawansowanego Raka Niejasnokomórkowego Preferowaną strategią jest udział w badaniach klinicznych. • Inne zalecane terapie (kategoria 2A): ◦ Kabozantynib + Niwolumab (rak brodawkowatym). ◦ Lenvatynib + Pembrolizumab. ◦ Niwolumab (monoterapia). ◦ Pembrolizumab (monoterapia). • Użyteczne w określonych okolicznościach (kategoria 2B): ◦ Ipilimumab + Niwolumab. Inne podtypy rak nerki: • Rak z komponentą sarkomatoidalną (sarcomatoid RCC): Ta histologia wykazuje szczególną podatność na terapie oparte na ICI. Podgrupa pacjentów z tą cechą odniosła korzyści z Kabozantynibu + Niwolumabu w badaniu CheckMate 9ER oraz Aksytynibu + Awelumabu w JAVELIN Renal 101. • Rak brodawkowaty (Papillary RCC): Zalecane skojarzenia ICI + TKI (Kabozantynib + Niwolumab, Lenvatynib + Pembrolizumab) wykazują aktywność w tym podtypie.
ESMO 2025 [63, 64]	Leczenie adjuwantowe w ccRCC.: • Pembrolizumab powinien być rozważony u pacjentów z operacyjnym, jasnokomórkowym rakiem nerki (ccRCC) o wysokim lub pośrednio wysokim ryzyku nawrotu [I, A]. ◦ Leczenie należy rozpocząć w ciągu 12 tygodni po operacji i kontynuować przez okres do 1 roku. • Pembrolizumab może być również stosowany u pacjentów z chorobą w stadium M1, u których uzyskano brak dowodów obecności choroby (NED) po całkowitej metastazektomii [II, B]. • Nie zaleca się rutynowego stosowania atezolizumabu ani skojarzenia nivolumabu z ipilimumabem w leczeniu uzupełniającym. Leczenie pierwszej linii zaawansowanej choroby (ccRCC) • Następujące schematy terapeutyczne obejmujące inhibitor PD-1 oraz inhibitor kinazy tyrozynowej (TKI VEGFR) są zalecane w pierwszej linii leczenia: ◦ lenwatinib + pembrolizumab [I, A]; ◦ aksytynib + pembrolizumab [I, A]; ◦ kabozantinib + niwolumab [I, A]. • Leczenie inhibitorem PD-1 w skojarzeniu z inhibitorem CTLA-4 (Ipilimumab + nivolumab) jest zalecane dla chorych z grupy pośredniego i niekorzystnego ryzyka IMDC [I, A]. • ipilimumab + niwolumab jest opcją terapeutyczną dla chorych z grupy korzystnego ryzyka IMDC [I, C]. • Kombinacja axitinib + avelumab nie jest zalecana w porównaniu z monoterapią TKI, ponieważ nie wykazuje korzyści w zakresie przeżycia całkowitego [I, D]. • Należy rozważyć przerwanie podawania immunoterapii po 2 latach leczenia [IV, B]. Leczenie kolejnych linii ccRCC • Ponowne zastosowanie terapii PD-(L)1 po progresji choroby w trakcie leczenia pierwszej linii opartej na PD-1 nie jest zalecane [I, D]. • Standardem opieki po leczeniu pierwszą linią ICI jest sekwencyjne stosowanie TKI VEGFR [I, B]. Zastosowanie immunoterapii w zaawansowanych podtypach raka nerki, innych niż rak jasnokomórkowy (non-ccRCC) • Rak nerkowokomórkowy z komponentą mięsakową (sarcomatoid RCC) (każdy podtyp histologiczny): Terapie oparte na ICI są preferowane [III, A] ze względu na szczególną aktywność. ◦ Zalecane kombinacje to: ipilimumab + nivolumab, axitinib + pembrolizumab, cabozantinib + niwolumab oraz lenvatinib + pembrolizumab [III, A]. ◦ Sunitynib i pazopanib są opcjami alternatywnymi dla pacjentów z przeciwwskazaniami do ICI [II/V, B/C]. • Brodawkowaty RCC:

Towarzystwo naukowe i rok wydania zaleceń [ref]	Zalecenia
	◦ Kombinacje lenvatinib + pembrolizumab oraz kabozantinib + nivolumab mogą być rozważane jako alternatywy dla monoterapii TKI [III, B]. ◦ ipilimumab + niwolumab [II, C]. Pembrolizumab w monoterapii jest opcją alternatywną [III, B] (niezatwierdzoną przez EMA/FDA). • Chromofobowy RCC: ipilimumab + niwolumab [II, C]. Lenwatinib + pembrolizumab również może być stosowany [III, C].

4.5.3. Aktualny status refundacyjny

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2026 roku pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda®) w dożylnej formie podania dostępny jest bezpłatnie w ramach programu lekowego B.10: „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)" [48].Obecnie pembrolizumab refundowany jest w leczeniu neoadjuwantowym raka nerki. Natomiast w momencie opracowywania niniejszej analizy (w wersji 2.0) zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 16 września 2026 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2026 roku pembrolizumab uzyskał refundację we wskazaniu obejmującym I linię leczenia raka nerkowokomórkowego [5].

4.6. Rak głowy i szyi (PrL B.52)

4.6.1. Problem zdrowotny

DEFINICJA

Nowotwory narządów głowy i szyi (HNSCC, ang. head and neck squamous cell carcinoma) to heterogenna grupa nowotworów nabłonkowych. Zlokalizowane są w górnej części układu oddechowego i pokarmowego. Nowotwory te obejmują: jamę ustną, gardło (w tym część ustną gardła, część krtaniową gardła), krtań, jamę nosową, gruczoły ślinowe, zatoki oboczne nosa [65, 66].

Z punktu widzenia budowy tkanki nowotwory narządów głowy i szyi stanowią grupę względnie jednolitą. Zdecydowaną większość, bo ponad 90% wszystkich przypadków, stanowią raki płaskonabłonkowe (ang. *squamous cell carcinoma*), które wywodzą się z nabłonka błon śluzowych. Występują one zwykle u osób w wieku średnim lub podeszłym [65, 66].

Rzadsze przypadki stanowią raki gruczołowe, powstające z nabłonka gruczołowego przewodów dużych i małych gruczołów ślinowych. Raki gruczołowe charakteryzują się wzrostem miejscowym, rzadkimi przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych, ale stosunkowo częstymi przerzutami odległymi i są mało wrażliwe na napromienianie i chemioterapię [65, 66].

Podtypy raków płaskonabłonkowych (HNSCC): W kontekście rokowania i wrażliwości na leczenie wyróżnia się m.in.:

1. Typowe raki płaskonabłonkowe: cechuje je wzrost miejscowy, częste przerzuty do pobliskich węzłów chłonnych i względnie rzadkie przerzuty odległe (10–20%);

2. Raki nisko zróżnicowane i niezróżnicowane: charakteryzują się szybszym wzrostem i znacznie częściej dają przerzuty odległe (do 40%);

3. Raki płaskonabłonkowe związane z HPV: pewna grupa raków, głównie lokalizujących się w ustnej części gardła, wykazuje związek z zakażeniem wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV). Raki te, często występujące u młodszych pacjentów, cechuje lepsze rokowanie oraz wyższa podatność na leczenie (napromienianie i chemioterapię) [65, 66].

Zgodnie z Międzynarodową Statystyczną Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych w wersji 10 (ICD-10) nowotwory nabłonkowe głowy i szyi są określane następującymi kodami: C01 Nasada języka, C02 Inne i nieokreślone części języka, C03 Dziąsło, C04 Dno jamy ustnej, C05 Podniebienie, C06 Inne i nieokreślone części jamy ustnej, C09 Migdałek, C10 Część ustna gardła, C12 Zachyłek gruszkowaty, C13 Część krtaniowa gardła, C14 Inne i bliżej nieokreślone umiejscowienia w obrębie wargi, jamy ustnej i gardła, C32 Krtań [65, 66].

EPIDEMIOLOGIA

Tabela 23.
Dane epidemiologiczne dotyczące raka głowy i szyi w Polsce (GLOBOCAN 2022) [27]

Populacja	Zapadalność		Zgony		5-letnia chorobowość	
	Liczba przypadków	ASR (Świat)	Liczba przypadków	ASR (Świat)	Liczba przypadków	proporcja na 100 tys.
	Rak głowy i szyi (C00-06, C09-10, C12-13, C32)					
mężczyźni	7 690	X	4 180	x	25 192	x
kobiety	2 175	X	1 003	x	7 012	x
ogółem	9 865	x[a]	5 183	x[b]	32 204	x[c]

ASR (ang. *age-standardized rate*) – standaryzowany według wieku współczynnik na 100 tys.
a) C00-06 (nowotwór złośliwy ust, nowotwór złośliwy nasady języka, nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części języka, nowotwór złośliwy dziąsła, nowotwór złośliwy dna jamy ustnej, nowotwór złośliwy podniebienia oraz nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części jamy ustnej): ASR = 5,6; C09-10 (nowotwór złośliwy migdałka, nowotwór złośliwy części ustnej gardła): ASR = 2,6; C12-13 (nowotwór złośliwy zachyłka gruszkowatego, nowotwór złośliwy części krtaniowej gardła): ASR = 1,7; C32 (nowotwór złośliwy krtani): ASR = 4,3.
b) C00-06: ASR = 2,6; C09-10: ASR = 1,2; C12-13: ASR = 0,9; C32: ASR = 2,3.
c) C00-06: proporcja na 100 tys. = 35,4; C09-10: proporcja na 100 tys. = 14,5; C12-13: proporcja na 100 tys. = 6,8; C32: ASR = 28,6.

Tabela 24.
Dane epidemiologiczne dotyczące raka głowy i szyi w Polsce (KRN 2023) [28]

Populacja	Zachorowania		Zgony	
	Liczba przypadków	ASR (Europa)[a]	Liczba przypadków	ASR (Europa)[a]
Nasada języka (C01)				
mężczyźni	202	1,14	136	0,79
kobiety	70	0,32	38	0,18
ogółem	272	0,70	174	0,46
Inne i nieokreślone części języka (C02)				
mężczyźni	454	2,57	327	1,93
kobiety	190	0,89	132	0,62
ogółem	644	1,67	459	1,21
Dziąsło (C03)				
mężczyźni	63	0,37	32	0,20
kobiety	49	0,23	19	0,09
ogółem	112	0,30	51	0,14
Dno jamy ustnej (C04)				
mężczyźni	321	1,75	313	1,77
kobiety	138	0,65	106	0,49
ogółem	459	1,18	419	1,08
Podniebienie (C05)				
mężczyźni	113	0,65	67	0,39
kobiety	65	0,30	28	0,13
ogółem	178	0,46	95	0,24
Inne i nieokreślone części jamy ustnej (C06)				
mężczyźni	228	1,33	147	0,86
kobiety	141	0,66	64	0,30
ogółem	369	0,97	211	0,56
Migdałek (C09)				
mężczyźni	563	3,22	319	1,88
kobiety	201	0,96	85	0,41
ogółem	764	1,97	404	1,07
Część ustna gardła (C10)				
mężczyźni	216	1,20	204	1,18
kobiety	61	0,29	65	0,30
ogółem	277	0,71	269	0,70
Zachyłek gruszkowaty (C12)				
mężczyźni	150	0,86	85	0,50
kobiety	22	0,10	16	0,08
ogółem	172	0,45	101	0,27
Część krtaniowa gardła (C13)				
mężczyźni	207	1,19	231	1,36
kobiety	30	0,14	33	0,15
ogółem	237	0,61	264	0,69

Populacja	Zachorowania		Zgony	
	Liczba przypadków	ASR (Europa)[a]	Liczba przypadków	ASR (Europa)[a]
Inne i bliżej nieokreślone umiejscowienia w obrębie wargi, jamy ustnej i gardła (C14)				
mężczyźni	114	0,68	127	0,75
kobiety	45	0,22	42	0,19
ogółem	159	0,42	169	0,45
Krtań (C32)				
mężczyźni	1 620	9,67	1 237	7,74
kobiety	290	1,33	182	0,84
ogółem	1 910	4,94	1 419	3,72
Głowa i szyja (C01-06, C09-10, C12-14, C32)				
mężczyźni	4 251	x	3 225	x
kobiety	1 302	x	810	x
ogółem	5 553	x	4 035	x

ASR (ang. *age-standardized rate*) – standaryzowany według wieku współczynnik na 100 tys.
a) Standardowa populacja Europy (ang. *European Standard Population* 2013).

ROKOWANIE

Nowotwory narządów głowy i szyi (HNSCC) stanowią heterogenną grupę nowotworów nabłonkowych, charakteryzującą się ogólnie niekorzystnym rokowaniem, które jest ściśle zależne od umiejscowienia i etiologii nowotworu, a także stadium zaawansowania i charakterystyki biologicznej guza. Rokowanie zależy od stopnia zróżnicowania histologicznego raka płaskonabłonkowego: raki o wysokim i średnim zróżnicowaniu charakteryzują się względnie powolną progresją i rzadkimi przerzutami odległymi (10–20%), będąc umiarkowanie wrażliwymi na napromienianie i chemioterapię. Natomiast raki nisko zróżnicowane i niezróżnicowane rosną szybciej i znacznie częściej dają przerzuty odległe (do 40%). Raki płaskonabłonkowe związane z HPV, głównie w ustnej części gardła, cechuje lepsze rokowanie ogólne i wyższa podatność na leczenie (napromienianie i chemioterapię). W przypadku raków gruczołowych rokowanie jest gorsze ze względu na częste przerzuty odległe w niektórych podtypach tkankowych i małą wrażliwość na napromienianie i chemioterapię. Dane dotyczące przeżywalności są zróżnicowane w zależności od pierwotnej lokalizacji guza, na przykład 5-letnie względne wskaźniki przeżycia dla guzów ograniczonych (Localized) wynoszą: 95% dla wargi, 88% dla języka i 72% dla dna jamy ustnej (na podstawie danych z bazy SEER w latach 2015–2021). Nowotwory krtani (glottis) w stadium lokalnym cechuje 5-letnie względne przeżycie na poziomie 85%, podczas gdy dla podgłośni (subglottis) to 60%, podobnie jak dla części nadgłośniowej (supraglottis) – 60% [66–68].

4.6.2. Wytyczne praktyki klinicznej

Immunoterapia, wykorzystująca inhibitory punktów kontrolnych (ICIs) takie jak **pembrolizumab** i niwolumab, jest obecnie preferowaną opcją w leczeniu systemowym nawrotowego i/lub przerzutowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi (SCCHN), a decyzje dotyczące strategii leczenia pierwszego rzutu, zwłaszcza monoterapii, muszą być podejmowane na podstawie ekspresji PD-L1 (CPS ≥1).

Oprócz leczenia nawrotowej/przerzutowej choroby, wytyczne NCCN wprowadziły również możliwość zastosowania neoadjuwantowego pembrolizumabu w resekcyjnej, miejscowo zaawansowanej chorobie (stadium III–IVa). Niwolumab i **pembrolizumab** są zalecane przez obie organizacje również w kolejnych liniach leczenia u pacjentów, u których nastąpiła progresja po terapii opartej na pochodnych (Tabela 25) [13, 69, 70].

Tabela 25.
Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia raka głowy i szyi

Towarzystwo naukowe i rok wydania zaleceń [ref]	Zalecenia
Polska adaptacja wytycznych NCCN 2025 [69]	Polska adaptacja wytycznych NCCN uwzględnia lokalne uwarunkowania prawne, organizacyjne i dostępność leków w Polsce. W Polsce, konsultacja wielodyscyplinarna jest wymagana dla wszystkich pacjentów z nowotworem przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ).
NCCN 2025 [13]	Leczenie systemowe choroby nawrotowej, nieoperacyjnej lub przerzutowej (R/M SCCHN) Immunoterapia jest obecnie preferowaną opcją leczenia pierwszego rzutu dla wszystkich pacjentów z R/M SCCHN, którzy nie kwalifikują się do chirurgii ani radioterapii. W leczeniu R/M SCCHN w pierwszej i kolejnych liniach leczenia rekomendowane schematy obejmują: I. Pierwsza linia leczenia (schematy preferowane): 1. Pembrolizumab (monoterapia) (dla guzów z ekspresją PD-L1 z CPS ≥ 1) (kategoria 1). 2. Terapia skojarzona: pembrolizumab + platyna (cisplatyna lub karboplatyna) + 5-FU (kategoria 1). II. Kolejne linie leczenia (jeśli doszło do progresji choroby w trakcie lub po terapii opartej na związkach platyny, a immunoterapia nie była wcześniej stosowana) 1. Niwolumab (kategoria 1). 2. Pembrolizumab (kategoria 1). III. Leki użyteczne w szczególnych okolicznościach 1. Terapia skojarzona: Niwolumab + Ipilimumab (tylko w pierwszej linii, dla CPS ≥ 20) (kategoria 2B). 2. Pembrolizumab (dla guzów z niestabilnością mikrosatelitarną [MSI-H], deficytem naprawy niesparowanych zasad [dMMR], lub wysokim obciążeniem mutacyjnym [TMB-H ≥ 10 mut/Mb]) (kategoria 2B). Wskazano na możliwość stosowania immunoterapii w ramach leczenia okołooperacyjnego (neoadjuwantowego i adjuwantowego) u pacjentów z resekcyjną, miejscowo zaawansowaną chorobą (stadium III–IVa, z wyłączeniem T4b), u których planowane jest leczenie chirurgiczne. Warunki zastosowania immunoterapii neoadjuwantowej: • Wymagana jest ekspresja PD-L1 (CPS) ≥ 1. • Zabieg chirurgiczny (resekcja) jest opcją preferowaną. Schemat okołooperacyjny z **pembrolizumabem** (dla PD-L1 CPS ≥ 1): 1. Neoadjuwantowy pembrolizumab (z wyjątkiem choroby N3 we wszystkich lokalizacjach oraz T2, N0 i T1-3, N3 w raku gardła dolnego). 2. Po resekcji i badaniu patologicznym: adjuwantowa radioterapia (RT) + Pembrolizumab (z cisplatyną, jeśli stwierdzono naciek pozawęzłowy [ENE] i/lub dodatnie marginesy) następnie Pembrolizumab adjuwantowy. Uwaga dotycząca poszczególnych lokalizacji w kontekście neoadjuwantowym: pembrolizumab jest określony jako Other Recommended Regimen dla raka jamy ustnej (stadium III–IVa) oraz jako Useful in Certain Circumstances Regimen dla raka gardła środkowego (p16-ujemny), gardła dolnego i krtani (stadium III–IVa). Wszystkie powyższe zalecenia (jeśli nie wskazano inaczej) są kategorią 2A
ESMO 2020 [70]	I. Pacjenci nieleczeni uprzednio chemioterapią opartą na platynie (ostatnie 6 miesięcy) 1) Pacjenci z dodatnią ekspresją PD-L1 (CPS ≥ 1): • Terapia standardowa: ◦ Monoterapia **pembrolizumabem** (szczególnie, gdy nie jest konieczne szybkie zmniejszenie masy guza) [I, A; MCBS 4]. ◦ pembrolizumab + platyna/5-FU (zalecane, gdy potrzebne jest szybkie zmniejszenie masy guza) [I, A; MCBS 4]. • Terapia opcjonalna (gdy przeciwwskazania do immunoterapii i kwalifikacja do terapii opartej na platynach): ◦ Pochodne platyny + 5-FU + cetuksymab (schemat EXTREME, przy przeciwwskazaniach do anti-PD-1) [I, A; MCBS 3]. • Terapia opcjonalna (gdy przeciwwskazania do immunoterapii i brak kwalifikacji do terapii opartej na platynach): ◦ metotreksat lub taksany lub cetuksymab i/lub BSC [III, C].

Towarzystwo naukowe i rok wydania zaleceń [ref]	Zalecenia
	2) Pacjenci z ujemną ekspresją PD-L1: • Terapia standardowa: ◦ Pochodne platyny + 5-FU + cetuksymab (schemat EXTREME) [I, A; MCBS 3]. • Terapia opcjonalna: ◦ pembrolizumab + platyna/5-FU (w pewnych okolicznościach, np. przy braku oceny PD-L1) [I, A; MCBS 4]. ◦ TPeX (cisplatyna/docetaksel/cetuksymab) [II, B]. ◦ metotreksat lub taksany lub cetuksymab i/lub BSC (przy przeciwwskazaniach do terapii opartej na platynach) [III, C]. II. Pacjenci leczeni wcześniej chemioterapią opartą na platynach w ciągu ostatnich 6 miesięcy (druga i kolejne linie leczenia) 1) Pacjenci, u których nastąpiła progresja w ciągu 6 miesięcy od terapii opartej na platynach i nie otrzymywali uprzednio immunoterapii: • Terapia standardowa: ◦ niwolumab (zatwierdzony przez EMA/FDA) [I, A; MCBS 4]. ◦ pembrolizumab (zatwierdzony przez EMA tylko u pacjentów z ekspresją PD-L1, TPS ≥ 50%) [I, A]. • Terapia opcjonalna: ◦ taksan lub metotreksat lub cetuksymab i/lub BSC (przy przeciwwskazaniach do immunoterapii) [III, C]. 2) Pacjenci po progresji na terapii opartej na pochodnych platyny i inhibitorach PD-1 (anti-PD-1): • Terapia standardowa: Brak standardu postępowania. • Terapia opcjonalna: ◦ taksany z cetuksymabem lub bez i/lub metotreksat [III, C]. Dodatkowe uwagi dotyczące zastosowania immunoterapii: • W przypadku guzów związanych z HPV-dodatnim rakiem gardła środkowego (oropharyngeal SCC), pomimo lepszego rokowania, nie zaleca się deeskalacji intensywności leczenia ani zastępowania chemioterapii cetuksymabem w schematach z radioterapią (CRT) [I, A; IV, A]. • Badanie PD-L1 powinno być oceniane za pomocą zatwierdzonego testu, a CPS jest rekomendowany do definiowania strategii leczenia pierwszego rzutu w SCCHN nawrotowym/przerzutowym [II, B; I, A]

4.6.3. Aktualny status refundacyjny

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2026 roku pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda®) w dożylnej formie podania dostępny jest bezpłatnie w ramach programu lekowego B.52: „Leczenie chorych z płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi (ICD-10 C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32)" [48]. W momencie opracowywani niniejszej analizy (w wersji 2.0) wskazanie dla pembrolizumabu obejmujące leczenie okołooperacyjne pacjentów z rakiem głowy i szyi było w toku procesu refundacyjnego [2].

4.7. Rak przełyku (PrL B.58)

4.7.1. Problem zdrowotny

DEFINICJA

Rak przełyku (ang. esophageal cancer) jest nowotworem złośliwym, który w Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD-10) jest przypisany do kodu C15. Rozpoznania raka przełyku są ściśle powiązane z nowotworami złośliwymi wpustu żołądka, określanymi jako rak połączenia przełykowo-żołądkowego (ang. esophagogastric junction, EGJ), ujętymi w ramach kodu C16.0. Wyróżnia się dwa główne typy histologiczne, które stanowią ponad 90% wszystkich nowotworów złośliwych przełyku: rak płaskonabłonkowy (SCC) (ang. esophageal squamous cell carcinoma, ESCC/OSCC), wywodzący się z komórek nabłonkowych, oraz gruczolakorak (AC) (ang. adenocarcinoma) [71, 72].

Typ histologiczny i lokalizacja są kluczowe dla klasyfikacji: rak płaskonabłonkowy, który powstał w obrębie 5 cm od połączenia przełykowo-żołądkowego i szerzy się na przełyk, jest klasyfikowany jako rak przełyku (C15). Różnice w typowej lokalizacji to: rak płaskonabłonkowy występuje w około 50% przypadków w środkowej części przełyku, natomiast gruczolakorak w 3/4 przypadków lokalizuje się w dolnej części przełyku. Gruczolakoraki połączenia przełykowo-żołądkowego (EGJ) klasyfikuje się według klasyfikacji Siewerta-Stein na typ I (guzy dystalnej części przełyku), typ II (raki gruczołowe wpustu) i typ III (raki gruczołowe podwpustowej części żołądka). Rozpoznanie raka przełyku opiera się na ocenie histologicznej wycinków pobranych podczas badania endoskopowego. Do oceny zaawansowania (wg klasyfikacji TNM) wykorzystuje się endosonografię (EUS), bronchoskopię oraz tomografię komputerową (TK) lub PET-TK [71, 72].

EPIDEMIOLOGIA

Tabela 26.
Dane epidemiologiczne dotyczące raka przełyku w Polsce (GLOBOCAN 2022) [27]

Populacja	Zapadalność		Zgony		5-letnia chorobowość	
	Liczba przypadków	ASR (Świat)	Liczba przypadków	ASR (Świat)	Liczba przypadków	proporcja na 100 tys.
			Rak przełyku (C15)			
mężczyźni	1 580	4,8	1 470	4,4	2 291	12,5
kobiety	440	0,92	392	0,8	594	3,1
ogółem	2 020	2,7	1 862	2,5	2 885	7,6

ASR (ang. *age-standardized rate*) – standaryzowany według wieku współczynnik na 100 tys.

Tabela 27.
Dane epidemiologiczne dotyczące raka przełyku w Polsce (KRN 2023) [28]

Populacja	Zachorowania		Zgony	
	Liczba przypadków	ASR (Europa)[a]	Liczba przypadków	ASR (Europa)[a]
	Przełyk (C15)			
mężczyźni	1 077	6,38	1 197	7,34
kobiety	365	1,68	359	1,65
ogółem	1 442	3,76	1 556	4,11

ASR (ang. *age-standardized rate*) – standaryzowany według wieku współczynnik na 100 tys.
a) Standardowa populacja Europy (ang. *European Standard Population* 2013).

ROKOWANIE

Rak przełyku charakteryzuje się generalnie niepomyślnym rokowaniem. Wynika to z faktu, że w większości przypadków choroba jest diagnozowana w stadium zaawansowanym, kiedy dolegliwości (takie jak dysfagia) pojawiają się późno, w wyniku istotnego zwężenia lub usztywnienia przełyku. W efekcie czas przeżycia wynosi zwykle jedynie kilka miesięcy, a średni odsetek 5-letnich przeżyć ogółem oscyluje w granicach 5–10% [71, 72].

Kluczowe czynniki prognostyczne są zależne od stopnia zaawansowania choroby i jej cech histologicznych. Przeżycie pacjenta spada wraz ze wzrostem anatomicznego rozmiaru i głębokości guza (pT), obecnością przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych (pN), obecnością odległych przerzutów (pM), wzrostem stopnia histologicznego (G1–4) oraz zaawansowanym wiekiem. Istnieją również różnice w rokowaniu w zależności od typu nowotworu: rak płaskonabłonkowy (SCC) ma gorsze przeżycie niż gruczolakorak (AC). Przeżycie wzrasta wraz z bardziej dystalną lokalizacją nowotworu w przełyku [73].

Według danych z amerykańskiej bazy SEER dotyczących osób zdiagnozowanych w latach 2015–2021, ogólny względny wskaźnik 5-letniego przeżycia dla wszystkich stadiów raka przełyku łącznie wynosił 22%. Rokowanie jest silnie zależne od stopnia zaawansowania: w przypadku nowotworów zlokalizowanych 5-letni wskaźnik przeżycia to 49%, dla nowotworów regionalnych – 28%, a dla nowotworów z przerzutami odległymi – zaledwie 5% [74].

4.7.2. Wytyczne praktyki klinicznej

Immunoterapia jest kluczowym elementem leczenia raka przełyku w wytycznych NCCN i ESMO, stanowiąc standard opieki w terapii uzupełniającej (adjuwantowej) oraz w pierwszej i kolejnych liniach leczenia zaawansowanej choroby, zwłaszcza raka płaskonabłonkowego (SCC). W leczeniu zaawansowanego SCC w pierwszej linii, preferowane jest łączenie (**pembrolizumabu**, niwolumabu lub tislelizumabu) z chemioterapią, przy czym kwalifikacja jest silnie uzależniona od poziomu ekspresji PD-L1 (np. dla pembrolizumabu wymagane jest CPS ≥10; Tabela 28) [73, 75–77].

Tabela 28.
Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia raka przełyku

Towarzystwo naukowe i rok wydania zaleceń [ref]	Zalecenia
Polska adaptacja wytycznych NCCN 2025 [77]	Polska adaptacja wytycznych NCCN odzwierciedla ograniczenia w dostępie do innowacyjnych leków (głównie immunoterapii) oraz lokalne praktyki patologiczne i chirurgiczne. Stosowanie immunoterapii inhibitorem punktów kontrolnych jest ograniczone przez aktualne zasady finansowania leków w Polsce. W części dotyczącej zasad postępowania chirurgicznego i leczenia paliatywnego, polska adaptacja uwzględnia szczegółowe wytyczne dotyczące zakładania dostępu do żywienia.
NCCN 2025 [73]	I. Leczenie zaawansowanej/przerzutowej choroby (pierwsza linia) Preferowane schematy (z użyciem ICI): • Gruczolakorak HER2-negatywny (AC): ◦ fluoropirymidyna (FU/kapecytabina), oksaliplatyna i niwolumab (dla PD-L1 CPS ≥5). ◦ fluoropirymidyna (FU/kapecytabina), oksaliplatyna i Pembrolizumab (dla PD-L1 CPS ≥5). ◦ fluoropirymidyna (FU/kapecytabina), oksaliplatyna i Tislelizumab-jsgr (dla PD-L1 CPS ≥5). ◦ fluoropirymidyna (FU/kapecytabina), cisplatyna i Pembrolizumab (dla PD-L1 CPS ≥5). • Gruczolakorak HER2-pozytywny (AC): ◦ fluoropirymidyna, oksaliplatyna, Trastuzumab i pembrolizumab (dla PD-L1 CPS ≥1). ◦fluoropirymidyna, cisplatyna, trastuzumab i Pembrolizumab (dla PD-L1 CPS ≥1). • Rak płaskonabłonkowy (SCC) – wszystkie schematy dla PD-L1 CPS ≥1: ◦ fluoropirymidyna, oksaliplatyna i niwolumab. ◦ fluoropirymidyna, cisplatyna i niwolumab. ◦ niwolumab i Ipilimumab (schemat podwójnej immunoterapii). ◦ fluoropirymidyna, oksaliplatyna i Pembrolizumab. ◦ fluoropirymidyna, cisplatyna i Pembrolizumab. oksaliplatyna, Paklitaksel i Tislelizumab-jsgr. ◦ cisplatyna, Paklitaksel i Tislelizumab-jsgr. Inne rekomendowane schematy (kategoria 2B): Dla guzów HER2-negatywnych z ekspresją PD-L1 CPS <5, schematy z niwolumabem lub **pembrolizumabem** są opcją niższego stopnia. Ogólnie, inhibitor punktu kontrolnego powinien być dodany do chemioterapii pierwszego rzutu u pacjentów z zaawansowaną chorobą, u których PD-L1 CPS ≥1. II. Leczenie zaawansowanej/przerzutowej choroby (druga linia lub kolejne) Preferowane schematy (monoterapia ICI) dla wcześniej leczonego raka płaskonabłonkowego (SCC): • niwolumab (Kategoria 1). • pembrolizumab (dla PD-L1 CPS ≥10) (Kategoria 1). • tislelizumab-jsgr (Kategoria 1). III. Terapia adiuwantowa (pooperacyjna) Preferowane schematy (monoterapia ICI) po neoadjuwantowej chemioradioterapii i resekcji R0: • W przypadku obecności rezydualnej choroby (tj. ypT pozytywny i/lub ypN pozytywny) po chemioradioterapii neoadjuwantowej i resekcji R0, zaleca się niwolumab (maksymalnie 1 rok) (Kategoria 1). IV. Terapia okołooperacyjna/neoadjuwantowa (dla guzów resekcyjnych) Preferowane schematy (z użyciem ICI): • Gruczolakorak EGJ (dla PD-L1 CPS ≥1 lub TAP ≥1%): FLOT + durwalumab (Kategoria 1). • Gruczolakorak przełyku (dla PD-L1 CPS ≥1 lub TAP ≥1%): FLOT + durwalumab (Kategoria 2A). Leczenie guzów MSI-H/dMMR (Użyteczne w Określonych Okolicznościach): W przypadku guzów wykazujących wysoką niestabilność mikrosatelitarną (MSI-H) lub niedobór naprawy niesparowanych zasad (dMMR), immunoterapia może być stosowana w schematach neoadjuwantowych/okołooperacyjnych, niezależnie od statusu PD-L1. Przykłady schematów: • Pembrolizumab (neoadjuwantowo i adiuwantowo). • niwolumab i Ipilimumab, a następnie niwolumab adiuwantowo. • Tremelimumab i durwalumab (tylko w terapii neoadjuwantowej). V. Terapie dla specyficznych biomarkerów (Użyteczne w Określonych Okolicznościach) W drugiej linii i kolejnych, u pacjentów z zaawansowanym rakiem, którzy wcześniej nie otrzymywali ICI, immunoterapia może być użyteczna: • Guzy MSI-H/dMMR (AC i SCC): ◦ pembrolizumab. ◦ niwolumab i ipilimumab. ◦ dostarlimab-gxly. • Guzy TMB-High (TMB-H) (AC i SCC, ≥10 mutacji/megabazę): ◦ pembrolizumab.
ESMO 2025 [75, 76]	Wymagania dotyczące biomarkerów dla immunoterapii (ICI): • U pacjentów kwalifikujących się do leczenia pierwszej linii za pomocą ICI, zaleca się ocenę ekspresji PD-L1 metodą IHC. • Dla raka płaskonabłonkowego (SCC) ekspresja PD-L1 (mierzona za pomocą TPS lub CPS) jest zwalidowanym biomarkerem predykcyjnym dla terapii ICI. • Wymagane progi PD-L1 dla niwolumabu w pierwszej linii to TPS ≥1%.

Towarzystwo naukowe i rok wydania zaleceń [ref]	Zalecenia
	• Wymagane progi PD-L1 dla pembrolizumabu w pierwszej linii to CPS ≥10. • Dla Tislelizumabu w pierwszej linii EMA zatwierdziła wskaźnik TAP (*Tumour Area Positivity*) wynoszący ≥5%. Leczenie raka płaskonabłonkowego (SCC) w pierwszej linii zaawansowanej choroby: • pembrolizumab + chemioterapia jest zalecany w zaawansowanym, nieleczonym raku SCC z PD-L1 CPS ≥10. [I, A; 4]. • niwolumab + chemioterapia jest zalecany u pacjentów, których guzy wykazują ekspresję PD-L1 TPS ≥1%. [I, A; 4]. • tislelizumab + chemioterapia jest zalecany w pierwszej linii leczenia zaawansowanego SCC u pacjentów z wynikiem PD-L1 TAP ≥5%. [I, A; 4]. • Kombinacja Niwolumab + Ipilimumab (podwójna immunoterapia) może być zastosowana, jednak wiąże się to z niższym odsetkiem odpowiedzi radiologicznych oraz ryzykiem wczesnej progresji i zgonu u pacjentów nieleczonych chemioterapią [I, B; 4]. Leczenie raka płaskonabłonkowego (SCC) w drugiej i kolejnych liniach (po chemioterapii opartej na platynie/fluoropirymidynie): • niwolumab w monoterapii jest zalecany, niezależnie od ekspresji PD-L1 [I, A; 3]. • tislelizumab w monoterapii [I, A; 4]. • pembrolizumab w monoterapii może być opcją dla pacjentów z PD-L1 CPS ≥10, którzy nie otrzymywali ICI w pierwszej linii [I, A; 3] . Terapia adiuwantowa po terapii trimodalnej: • adiuwantowy niwolumab jest zalecany u pacjentów z rakiem SCC lub gruczolakorakiem (AC) przełyku (w tym OGJ), którzy otrzymali neoadjuwantową chemioradioterapię (CRT), przeszli resekcję i mają dowody rezydualnej patologicznej choroby (≥ypT1 i/lub ≥ypN1) . • stosowanie niwolumabu w tym wskazaniu nie wymaga testowania PD-L1 [I, A; A].

4.7.3. Aktualny status refundacyjny

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2026 roku pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda®) w dożylnej formie podania dostępny jest bezpłatnie w ramach programu lekowego:

- B.58: „Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)” [48].

4.8. Rak żołądka (PrL B.58)

4.8.1. Problem zdrowotny

DEFINICJA

Rak żołądka (ang. *gastric cancer*) to nowotwór złośliwy, który wywodzi się z komórek nabłonka błony śluzowej tego narządu [78–80].

W Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych w wersji 10 (ICD-10; ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* rak żołądka jest przypisany do kodu C.16

Zdecydowaną większość zachorowań, bo około 90–95% wszystkich rozpoznań, stanowi rak gruczołowy (ang. *adenocarcinoma*), który ze względu na różnice w obrazie klinicznym i patomorfologicznym (wg klasyfikacji Lauréna) dzieli się na dwa główne typy: typ jelitowy oraz charakteryzujący się agresywnym przebiegiem typ rozlany [78–80].

Klasyfikacja raka żołądka opiera się na kilku kluczowych kryteriach, obejmujących lokalizację anatomiczną, obraz patomorfologiczny oraz stopień zaawansowania klinicznego:

- Podstawowy podział anatomiczny dzieli nowotwór na raka wpustu (ang. cardia) oraz raka pozawpustowego (ang. *non-cardia*). W celu doprecyzowania lokalizacji zmian w okolicy połączenia żołądkowo-przełykowego (GEJ) stosuje się klasyfikację Siewerta, która wyróżnia trzy typy:
  - Typ I: raki dystalnego odcinka przełyku;
  - Typ II: raki właściwego wpustu, gdzie środek guza znajduje się w odcinku od 1 cm powyżej do 2 cm poniżej górnej granicy fałdów żołądkowych (strefa połączenia przełykowo-żołądkowego);
  - •Typ III: raki podwpustowej, proksymalnej części żołądka. Szczegółowa klasyfikacja ICD-10 wyróżnia dodatkowo guzy zlokalizowane w dnie żołądka (C16.1), trzonie (C16.2), ujściu odźwiernika (C16.3) oraz na krzywiźnie mniejszej i większej (C16.5-C16.6).
- Klasyfikacja patomorfologiczna (wg Lauréna) to najpowszechniej stosowany podział pod względem biologicznym, wyróżniający:
  - Typ jelitowy: najczęściej lokalizuje się w części odźwiernikowej oraz kącie żołądka; morfologicznie przybiera formę dobrze odgraniczonej zmiany egzofitycznej (guza). Często rozwija się na podłożu stanów przedrakowych wywołanych m.in. zakażeniem *H. pylori*.
  - •Typ rozlany: typowo obejmuje trzon żołądka i charakteryzuje się agresywnym przebiegiem, w którym komórki nowotworowe szerzą się w ścianie żołądka w sposób rozproszony, powodując jej pogrubienie (obraz tzw. *linitis plastica*) [78, 79].

EPIDEMIOLOGIA

Tabela 29.
Dane epidemiologiczne dotyczące raka żołądka w Polsce (GLOBOCAN 2022) [27]

Populacja	Zapadalność		Zgony		5-letnia chorobowość	
	Liczba przypadków	ASR (Świat)	Liczba przypadków	ASR (Świat)	Liczba przypadków	proporcja na 100 tys.
			Rak żołądka (C16)			
mężczyźni	4462	12,2	3444	9,1	6172	33,8
kobiety	2497	5,0	1936	3,7	3496	18,0
ogółem	6959	8,1	5380	6,0	9668	25,6

ASR (ang. *age-standardized rate*) – standaryzowany według wieku współczynnik na 100 tys.

Tabela 30.
Dane epidemiologiczne dotyczące raka żołądka w Polsce (KRN 2023) [28]

Populacja	Zachorowania		Zgony	
	Liczba przypadków	ASR (Europa)[a]	Liczba przypadków	ASR (Europa)[a]
	Rak żołądka (C16)			
mężczyźni	2974	19,3	2942	20,04
kobiety	1922	9,0	1649	7,64
ogółem	4896	13,14	4591	12,52

ASR (ang. *age-standardized rate*) – standaryzowany według wieku współczynnik na 100 tys.
a) Standardowa populacja Europy (ang. *European Standard Population* 2013).

ROKOWANIE

Rokowanie w przypadku raka żołądka jest ściśle powiązane z rozległością nowotworu, w tym zajęciem węzłów chłonnych oraz naciekaniem guza poza ścianę narządu. U większości pacjentów choroba jest diagnozowana w stadiach zaawansowanych. Ogólny 5-letni wskaźnik przeżycia wynosi:

- około 50% u chorych z resekcyjnym rakiem dalszej części żołądka w stadium miejscowym,
- jedynie 10–15% w przypadku miejscowo ograniczonego raka bliższej części żołądka;
- blisko 0% u pacjentów z rakiem przerzutowym [78–80].

4.8.2. Wytyczne praktyki klinicznej

U wcześniej nieleczonych pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym HER2-ujemnym lub HER2-dodatnim gruczolakorakiem żołądka i PD-L1 ≥1 zalecane jest stosowanie pembrolizumabu skojarzonego z chemioterapią. W przypadku raka HER2-dodatniego preferowane jest dodanie trastuzumab do pembrolizumabu i chemioterapii. Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią wskazywany jest jako opcja leczenia pacjentów lub przerzutowym HER2-ujemnym rakiem żołądka. (Tabela 31) [18, 81, 82].

Tabela 31.
Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia raka żołądka

Towarzystwo naukowe i rok wydania zaleceń [ref]	Zalecenia
Polska Grupa Badań nad Rakiem Żołądka Polski Konsensus diagnostyki i leczenia raka żołądka 2022 [81]	U chorych z zaawansowanym, nieresekcyjnym rakiem żołądka zaleca się stosowanie schematów chemioterapii, obejmujących połączenie dwóch lub trzech leków, w tym pochodną platyny i fluoropirymidyny.
ESMO 2025 [82]	Leczenie I linii raka żołądka i połączenia przełykowo-żołądkowego obejmuje: Podwójną chemioterapię opartą na fluopirymidynie i pochodnej platyny • Leczenie w zależności od statusu HER2 i PDL-1 obejmuje: o Nowotwory HER2-ujemne i HER-dodatnie: ▪ Przy ekspresji PD-L1 CPS ≥ 1: · niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny · pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny [I B] o Przy ekspresji PD-L1 CPS ≥ 10%:pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny [II C]
NCCN 2025 [18]	Leczenie I linii obejmuje:

Towarzystwo naukowe i rok wydania zaleceń [ref]	Zalecenia
	• Chemioterapię z zastosowaniem fluoropirymidyny (fluorouracyl lub kapecytabina) w skojarzeniu ze związkiem platyny • Leczenie w zależności od statusu HER2 i PDL-1 obejmuje: o Nowotwory HER2-ujemne: ▪ Przy ekspresji PD-L1 CPS ≥ 1: Preferowane jest skojarzenie **pembrolizumab**u lub niwolumabu z chemioterapią (kategoria 2A; dla CPS ≥ 5 kategoria 1). ▪ inną opcją jest tislelizumab w skojarzeniu z chemioterapią. ▪ Dla guzów CLDN18.2-dodatnich: Zaleca się zolbetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią (fluoropirymidyna + oksaliplatyna). o Nowotwory HER2-dodatnie: ▪ Podstawą jest schemat: fluoropirymidyna + oksaliplatyna + trastuzumab. ▪ Przy współistniejącej ekspresji PD-L1 CPS ≥ 1: Rekomendowane jest dodanie **pembrolizumabu** do powyższego schematu z trastuzumabem (kategoria 1)

4.8.3. Aktualny status refundacyjny

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2026 roku pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda®) nie był refundowany we wskazaniu rak żołądka. Natomiast w momencie opracowywania niniejszej analizy (w wersji 2.0) pembrolizumab w postaci dożylnej uzyskał pozytywną decyzję refundacyjną ze skutkiem od 1 października 2026 we wskazaniu obejmującym pacjentów z HER2-dodatnim i HER2-ujemnym rakiem żołądka i połączeniem żołądkowo-przełykowym leczonych w I linii, które uzyskały pozytywną ocenę Prezesa AOTMiT [83, 84].

4.9. Czerniak skóry lub błon śluzowych (PrL B.59)

4.9.1. Problem zdrowotny

DEFINICJA

Czerniak (ang. melanoma) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z melanocytów, czyli neuroektodermalnych komórek melanocytarnych. Melanocyty są komórkami wytwarzającymi melaninę, które pomagają chronić skórę przed uszkodzeniami spowodowanymi promieniowaniem UV, a znajdują się one w warstwie podstawnej naskórka (zewnętrznej warstwy skóry) i skóry właściwej [85–88].

Czerniak najczęściej rozwija się w skórze (stanowi od 5 do 7% wszystkich nowotworów skóry i ponad 90% wszystkich czerniaków). Może także wywodzić się z błon śluzowych (np. dróg oddechowych, pokarmowych, moczowo-płciowych) lub błony naczyniowej gałki ocznej, a w około 3% przypadków występuje jako czerniak z nieznanego ogniska pierwotnego. Czerniaki błon śluzowych stanowią rzadkie nowotwory (około 1% wszystkich czerniaków) [85–88].

W Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych w wersji 10 (ICD-10; ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) czerniak złośliwy skóry jest przypisany do kodu C43 [85–88].

Obecnie obowiązującą klasyfikacją zaawansowania czerniaka skóry jest system TNM (ang. tumor-node-metastases) Amerykańskiego Towarzystwa do Walki z Rakiem (AJCC, ang. American Joint Committee on Cancer)/Międzynarodowej Unii ds. Nowotworów (UICC, ang. Union Internationale Contre le Cancer), której rewizja z 2017 roku jest stosowana. Wyróżnia się następujące główne stadia kliniczne czerniaka:

- stopień 0 (carcinoma in situ): postać ograniczona do naskórka, nienaciekająca;
- stopień I i II: czerniak miejscowy. W stadium tym nie są zajęte regionalne węzły chłonne i nie ma przerzutów odległych. O stopniu zaawansowania decyduje grubość zmiany pierwotnej (według Breslowa) oraz obecność owrzodzenia;
- stopień III: występowanie przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych (mikro- lub makroprzerzutów). Obecność przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych jest najistotniejszym czynnikiem rokowniczym u chorych na czerniaki skóry;
- stopień IV: najbardziej zaawansowane stadium choroby, w którym dochodzi do powstania przerzutów w odległych narządach (M1) [85–88].

Pod względem molekularnym, najczęstszymi mutacjami genów w czerniaku skóry są mutacje w genie BRAF, które wykrywa się w około 60–80% przypadków (głównie w czerniakach powstających w skórze nienarażonej na przewlekłe działanie promieni słonecznych). Wykonywanie badań molekularnych w kierunku mutacji BRAF jest obowiązkowe u chorych w stopniu III (operacyjnym i nieoperacyjnym) i IV, oraz rekomendowane w stopniu IIC. Inne mutacje mogą występować w genach NRAS, KIT (czerniaki akralne) i SF3B1 (czerniaki błon śluzowych) [85–88].

EPIDEMIOLOGIA

Tabela 32.
Dane epidemiologiczne dotyczące czerniaka w Polsce (GLOBOCAN 2022) [27]

Populacja	Zapadalność		Zgony		5-letnia chorobowość	
	Liczba przypadków	ASR (Świat)	Liczba przypadków	ASR (Świat)	Liczba przypadków	proporcja na 100 tys.
Czerniak skóry (C43)						
mężczyźni	1 849	5,4	1 014	2,6	6 768	37,0
kobiety	1 902	4,1	868	1,4	7 062	36,3
ogółem	3 751	4,7	1 882	1,9	13 830	36,7

ASR (ang. *age-standardized rate*) – standaryzowany według wieku współczynnik na 100 tys.

Tabela 33.
Dane epidemiologiczne dotyczące czerniaka w Polsce (KRN 2023) [28]

Populacja	Zachorowania		Zgony	
	Liczba przypadków	ASR (Europa)[a]	Liczba przypadków	ASR (Europa)[a]
	Czerniak skóry (C43)			
mężczyźni	2 178	13,49	712	5,08
kobiety	2 280	10,89	621	2,85
ogółem	4 458	11,76	1 333	3,70

ASR (ang. *age-standardized rate*) – standaryzowany według wieku współczynnik na 100 tys.
a) Standardowa populacja Europy (ang. *European Standard Population* 2013).

ROKOWANIE

We wczesnych postaciach czerniaka (stopień I–IIA) wskaźniki 5-letnich przeżyć całkowitych (OS) wynoszą 70–95%. W stadium zaawansowania regionalnego (stopień III) 5-letnie przeżycia mieszczą się w zakresie 30–70%. W obrębie Stopnia III wskaźniki te znacząco się różnią, osiągając 93% dla podgrupy IIIA, ale tylko 32% dla podgrupy IIID. Rokowanie w uogólnionym czerniaku (stopień IV) jest niezadowalające, a 5-letnie przeżycia wynoszą 20–40% [85–88].

Najistotniejszym czynnikiem rokowniczym u chorych na czerniaki skóry jest obecność przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych. Istotny jest także rodzaj przerzutu: lepiej rokują chorzy z mikroprzerzutami (ogniska nowotworowe wykryte mikroskopowo w niejawnie klinicznie węźle) niż z makroprzerzutami (ogniska rozpoznane w klinicznie jawnym węźle chłonnym). Naciekanie nowotworu poza torebkę węzła chłonnego jest dodatkowym negatywnym czynnikiem rokowniczym. Dla czerniaków bez przerzutów najważniejszymi czynnikami rokowniczymi są grubość nacieku (według Breslowa) oraz obecność (mikro-)owrzodzenia ogniska pierwotnego. W Stopniu IV kluczowymi czynnikami rokowniczymi są lokalizacja przerzutów (najgorzej rokują przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego) oraz aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH). Ryzyko nawrotu miejscowego czerniaka skóry waha się w granicach 3–15% i jest zależne od lokalizacji ogniska pierwotnego, grubości nacieku i obecności owrzodzenia [85–88].

Badanie molekularne w kierunku obecności mutacji genu BRAF jest obowiązkowe u chorych w stopniu III (operacyjnym i nieoperacyjnym) i IV. Chociaż czerniak najczęściej rozwija się w skórze (ponad 90% przypadków), może również wywodzić się z melanocytów zlokalizowanych poza skórą, np. w nabłonkach błon śluzowych dróg oddechowych, pokarmowych i moczowo-płciowych. Czerniaki błon śluzowych charakteryzują się agresywnym przebiegiem klinicznym. W około 3% przypadków nie można określić ogniska pierwotnego, czerniaki z nieznanego ogniska pierwotnego powinny być traktowane jak czerniaki skóry [85–88].

Na podstawie danych zgromadzonych w bazie SEER w latah 2014–2020, 5-letnie względne wskaźniki przeżycia wynoszą: >99% dla stadium miejscowego, 75% dla stadium regionalnego oraz 35% dla stadium odległego. Łączny wskaźnik przeżycia dla wszystkich stadiów SEER wynosi 94% [89].

4.9.2. Wytyczne praktyki klinicznej

Leczenie immunoterapią (ICI), w tym anty-PD-1 (niwolumab, **pembrolizumab**) oraz anty-CTLA-4 (ipilimumab) i anty-LAG-3 (relatlimab), jest standardem w terapii systemowej czerniaka we wczesnych stadiach o wysokim ryzyku nawrotu (stopnie IIB-IIC i III) oraz w chorobie uogólnionej. W leczeniu uzupełniającym (adjuvant) po resekcji stopnia IIB-IV stosuje się głównie monoterapię anty-PD-1 (niwolumab lub pembrolizumab), natomiast w leczeniu nieresekcyjnej lub rozsianej choroby preferuje się terapię skojarzoną anty-PD-1 z anty-CTLA-4 (niwolumab z ipilimumabem) ze względu na najwyższą skuteczność, w tym u pacjentów z bezobjawowymi przerzutami do OUN. Immunoterapia ma także zastosowanie w terapii przedoperacyjnej (neoadjuwantowej) w stopniu III (z klinicznie dodatnimi węzłami chłonnymi), gdzie skojarzenie niwolumabu z ipilimumabem lub sekwencja z pembrolizumabem poprawia przeżycie wolne od zdarzeń (EFS, Tabela 34) [88, 90–93] .

Tabela 34.
Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia czerniaka

Towarzystwo naukowe i rok wydania zaleceń [ref]	Zalecenia
PTOK 2025 [88, 92]	Leczenie uzupełniające (adiuwantowe) – stopnie IIB/C, III i IV (po resekcji): • Systemowe leczenie uzupełniające immunoterapią (ICI) jest wskazane u chorych o wysokim ryzyku nawrotu, po radykalnym wycięciu przerzutów w stopniu III (przerzuty do węzłów chłonnych lub ogniska satelitarne/in-transit) lub po resekcji zmian w stopniu IV. Jest ono również zarejestrowane do leczenia chorych po usunięciu pierwotnego czerniaka bez przerzutów w stopniu IIB i IIC. • W leczeniu uzupełniającym stosuje się leki anty-PD-1 (przeciwciała anty-receptora programowanej śmierci 1): niwolumab lub pembrolizumab. • Pembrolizumab jest refundowaną opcją uzupełniającą w Polsce w stopniu IIB i IIC. • Niwolumab jest refundowany w Polsce w leczeniu uzupełniającym w stopniu IIIB, IIIC i IV (po metastazektomii). Stosowany przez rok niwolumab wykazał 10-procentową poprawę przeżycia wolnego od nawrotu choroby (RFS) w stosunku do ipilimumabu przy mniejszej toksyczności. • Ipilimumab (anty-CTLA-4), choć zarejestrowany w USA do leczenia uzupełniającego w stopniu III, nie jest stosowany w Polsce w monoterapii uzupełniającej ze względu na gorszy profil skuteczności i bezpieczeństwa w porównaniu z anty-PD-1. Leczenie przedoperacyjne (Neoadjuvant) – Stopień IIIB–D: • Leczenie przedoperacyjne u chorych na czerniaki z klinicznymi przerzutami do węzłów chłonnych (stopień IIIB–D) poprawia przeżycia wolne od zdarzeń (EFS). • Skojarzenie niwolumabu z ipilimumabem (anty-PD-1 + anty-CTLA-4) podane neoadjuwantowo (2 cykle) istotnie poprawiło 12-miesięczny wskaźnik EFS w badaniu NADINA (83,7% vs. 57,2% dla standardowego leczenia uzupełniającego niwolumabem). Stwierdzono dużą odpowiedź patomorfologiczną u 59% chorych. • Sekwencja leczenia pembrolizumabem w schemacie neoadjuwantowo-adjuwantowym również dała istotnie dłuższe RFS (2-letni EFS 72% vs. 49% dla samego adjuwantu). • Leczenie neoadjuwantowe obecnie nie jest w Polsce refundowane, ale jest rekomendowane przez ekspertów. Leczenie chorych w stadium uogólnienia (Stopień IV) – Terapia I linii: • W leczeniu systemowym chorych na czerniaki w stadium uogólnienia stosuje się, niezależnie od statusu mutacji BRAF, immunoterapię przeciwciałami anty-PD-1 (niwolumab lub pembrolizumab) lub immunoterapię skojarzoną. • Monoterapia anty-PD-1 (niwolumab/pembrolizumab) wykazuje dużą, długotrwałą korzyść kliniczną (5-letnie przeżycia wynoszą 29–44%), ze znacznym odsetkiem odpowiedzi (do 50%). • Skojarzenie anty-PD-1 z anty-CTLA-4 (niwolumab z ipilimumabem) okazało się najskuteczniejsze, osiągając 5-letnie OS sięgające 52%. Terapia ta jest preferowana u chorych w dobrym stanie sprawności z gorszymi czynnikami rokowniczymi, w tym mutacją BRAF, dużą aktywnością LDH, czerniakami wywodzącymi się z błon śluzowych oraz bezobjawowymi przerzutami do mózgu. Jest finansowana w Polsce w pierwszej linii terapii w ramach programu B.59. Wiąże się jednak ze znacznie wyższym ryzykiem ciężkich działań niepożądanych (Stopień III–IV u 56,5% chorych). • Skojarzenie anty-PD-1 z anty-LAG-3 (niwolumab z relatlimabem): Skutecznie poprawia PFS w porównaniu z monoterapią niwolumabem i jest istotnie mniej toksyczne niż skojarzenie niwolumabu z ipilimumabem. Jest refundowane w Polsce w I linii leczenia przerzutowego

Towarzystwo naukowe i rok wydania zaleceń [ref]	Zalecenia
	czerniaka przy niskiej ekspresji PD-L1 (<1%) i powinno zastępować monoterapię anty-PD-1 w tej grupie. • Sekwencja leczenia (BRAF+): U chorych z mutacją BRAF optymalne jest rozpoczynanie leczenia od immunoterapii skojarzonej (niwolumab z ipilimumabem), co skutkowało bezwzględną poprawą 2-letniego OS o 20% w porównaniu z odwrotną sekwencją (DREAMseq). • Wskaźniki odpowiedzi na immunoterapię skojarzoną są niższe, gdy jest stosowana w II linii po progresji na terapii ukierunkowanej molekularnie (BRAFi/MEKi)
NCCN 2025 [93]	Leczenie adjuwantowe: Opcje systemowej terapii uzupełniającej ICI dotyczą pacjentów o wysokim ryzyku nawrotu, po całkowitej resekcji. Decyzja o podjęciu leczenia uzupełniającego powinna uwzględniać ryzyko nawrotu i ryzyko toksyczności. Stopień IIB lub IIC (bez przerzutów): • Zalecane opcje (po szerokim wycięciu): Pembrolizumab (kategoria 1) lub Niwolumab (kategoria 1). • Zarówno pembrolizumab, jak i niwolumab zmniejszają ryzyko nawrotu, lecz do oceny ich wpływu na przeżycie całkowite (OS, ang. overall survival) potrzebny jest dłuższy okres obserwacji. Stopień III (po limfadenektomii/badaniu SLN): • Zalecane opcje: Niwolumab (kategoria 1/2A) lub Pembrolizumab (kategoria 1/2A). • W przypadku choroby w stopniu IIIA, obserwacja jest opcją preferowaną dla większości guzów. Stopień III (Satellity/In-transit) oraz Stopień IV (całkowicie zresekowany): • Zalecane opcje to Niwolumab (kategoria 1) lub Pembrolizumab (kategoria 2A). • Ipilimumab (wysokie dawki) jest niezalecany (NR, ang. not recommended) jako opcja I linii leczenia uzupełniającego w stopniu III na prezentacji. Leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) – Stopień III z klinicznie dodatnimi węzłami • Preferowane schematy (kategoria 1): • Niwolumab/Ipilimumab (skojarzenie anty-PD-1 + anty-CTLA-4). Ta opcja jest kategorią 1 tylko dla początkowej prezentacji choroby w stopniu III z klinicznie pozytywnymi węzłami. Kombinacja podawana neoadjuwantowo (2 dawki) poprawiła EFS w porównaniu do terapii adjuwantowej (12-miesięczny EFS 84% vs. 57%). • Pembrolizumab (monoterapia). Schemat neoadjuwantowo-adjuwantowy poprawił EFS (2-letni EFS 72% vs. 49% dla samego adjuwantu). • • Inne zalecane schematy: Niwolumab (monoterapia) lub Niwolumab i Relatlimab. • Uwaga na dawkowanie: Użycie podskórnej postaci niwolumabu (nivolumab i hialuronidaza-nvhy) może zastąpić niwolumab dożylny w monoterpii, ale nie jest zatwierdzone do jednoczesnego stosowania z ipilimumabem. Leczenie rozsiewu lub choroby nieresekcyjnej (Stopień IV/III nieresekcyjny) • Terapia I linii (Preferowane schematy – kategoria 1): ◦ Kombinowana blokada punktów kontrolnych (Combination Checkpoint Blockade) jest preferowana i obejmuje: Niwolumab/Ipilimumab lub Niwolumab i Relatlimab-rmbw. ◦ Monoterapia anty-PD-1: Pembrolizumab lub Niwolumab. • Wybór schematu: Kombinacja NIVO/IPI zapewnia wyższe wskaźniki odpowiedzi i dłuższe przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. progression-free survival) niż monoterpia, ale kosztem znacznie większej toksyczności. • Przerzuty do OUN: U pacjentów z bezobjawowymi przerzutami do mózgu, które nie wymagają kortykosteroidów, skojarzenie niwolumabu/ipilimumabu (NIVO 1 mg/kg i IPI 3 mg/kg) jest preferowane ze względu na wykazaną aktywność śródczaszkową. • PD-L1: Testowanie ekspresji PD-L1 nie powinno kierować decyzjami klinicznymi, choć opisowe analizy sugerują, że niska ekspresja PD-L1 (<1%) może wskazywać na potencjalną korzyść z kombinacji NIVO/IPI w porównaniu do monoterpii NIVO. • Terapia II linii i kolejne: Zalecane są leki, których mechanizm działania jest inny niż w poprzednich liniach. Dostępne opcje to ponownie: Niwolumab, Pembrolizumab, Niwolumab/Ipilimumab (kategoria 2A). Niwolumab/Ipilimumab jest racjonalną opcją leczenia po progresji na monoterapię anty-PD-1. Terapia Miejscowa i Regionalna (Intralesional Injection) • T-VEC (Talimogene Laherparepvec): Jest to preferowany schemat do wstrzyknięć doogniskowych (intralesional injection) w przypadku nieresekcyjnej choroby w stopniu III (np. przerzuty satelitarne/in-transit). T-VEC (kategoria 1) wykazało poprawę wskaźników trwałej odpowiedzi (DRR, ang. durable response rate) i wskaźników odpowiedzi obiektywnej (ORR, ang. overall response rate) w porównaniu z samym GM-CSF. • Kombinacja T-VEC i ICI: Kombinacja T-VEC z ipilimumabem (anty-CTLA-4) jest opcją (kategoria 2B) w drugiej lub kolejnej linii dla pacjentów z przerzutami nadającymi się do wstrzyknięcia (injectable metastases). Natomiast dodanie T-VEC do terapii anty-PD-1 nie jest obecnie zalecaną opcją systemową z powodu niewystarczających danych z badań randomizowanych

Towarzystwo naukowe i rok wydania zaleceń [ref]	Zalecenia
ESMO 2025 [90, 91]	Leczenie adjuwantowe – po resekcji stopnia IIB–IV: • Adjuwantowa terapia anty-PD-1 (pembrolizumab [I, A; ESMO-MCBS v2.0 score: A (AT)] lub niwolumab [I, A; ESMO-MCBS v2.0 score: A (AT)]) przez 12 miesięcy powinna być rozważona u pacjentów ze stopniem IIB-IIC. Dyskusja z pacjentem powinna obejmować korzyści w zakresie RFS (ang. recurrence-free survival) i DMFS (ang. *distant metastasis-free survival*) oraz brak dojrzałych danych OS (ang. overall survival). • Dla pacjentów z resekcyjnym stopniem III (NED, ang. no evidence of disease) i stopniem IV (NED) zalecanymi opcjami są terapia anty-PD-1: niwolumab (dla resekcyjnego stage IIIB-IV NED) [I, A; ESMO-MCBS v2.0 score: B] lub pembrolizumab (dla resekcyjnego stage III) [I, A; ESMO-MCBS v2.0 score: A (AT)]. Leczenie to powinno być podane w ciągu 12 tygodni od całkowitej resekcji [I, A]. • Użycie adjuwantowego niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem (anty-PD-1 + anty-CTLA-4) nie jest zalecane w resekcyjnym stopniu III [I, D; niezatwierdzone przez EMA/FDA]. Może być to jednak opcja dla wybranych pacjentów z resekcyjnym stopniem IV [II, C; niezatwierdzone przez EMA/FDA]. • Dla pacjentów z resekcyjnym stopniem IIIA z obciążeniem guza w węźle chłonnym <1 mm, systemowe leczenie uzupełniające nie jest ogólnie zalecane [I, D]. Leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) – resekcyjny Stopień III: • W przypadku czerniaka resekcyjnego w stopniu III (z klinicznie lub radiologicznie wykrywalnymi przerzutami do węzłów chłonnych) wskazane jest leczenie neoadjuwantowe niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: A; niezatwierdzone przez EMA/FDA], a następnie operacja. • W przypadku osiągnięcia odpowiedzi (Major Pathological Response), leczenie adjuwantowe można pominąć [I, B]. • Neoadjuwantowy + adjuwantowy pembrolizumab jest również zalecany dla tych pacjentów [II, A; niezatwierdzone przez EMA/FDA]. Leczenie uogólnione (pierwszej linii) – nieresekcyjny Stopień III/IV: • Terapia skojarzona anty-PD-1 + anty-CTLA-4 (Niwolumab + Ipilimumab) jest preferowaną opcją I linii dla wszystkich pacjentów, niezależnie od statusu BRAF, gdy może być bezpiecznie podana i gdy nie jest wymagana szybka odpowiedź ze względu na agresywną/objawową chorobę [I, A; ESMO-MCBS v2.0 score: 4/A]. • Monoterapia anty-PD-1 (Niwolumab [I, A; ESMO-MCBS v2.0 score: 4/A] lub Pembrolizumab [I, A; ESMO-MCBS v2.0 score: 4/A]) jest również zalecana. • Niwolumab + Relatlimab (anty-PD-1 + anty-LAG-3) może być oferowany jako leczenie I linii, ale zatwierdzenie przez EMA dotyczy tylko pacjentów z ekspresją PD-L1 w komórkach guza <1% [I, B; ESMO-MCBS v2.0 score: 3]. Leczenie Przerzutów do OUN (MBMs, ang. melanoma brain metastases): • Pacjenci z bezobjawowymi MBMs powinni być przede wszystkim leczeni niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (preferowane) [II, A; 81, 169]. • Pacjenci z objawowymi MBMs wymagającymi małych dawek steroidów (<10 mg prednizolonu/dzień) mogą otrzymać niwolumab + ipilimumab (niezależnie od statusu BRAF) [III, A; 81, 170]. Leczenie II i kolejnych linii: • Opcje leczenia II linii obejmują terapie, które nie zostały zastosowane wcześniej, w tym: niwolumab + ipilimumab [II, B], pembrolizumab [I, A; ESMO-MCBS v2.0 score: 4/A], niwolumab [II, B] oraz ipilimumab w monoterapii [II, B; ESMO-MCBS v2.0 score: 4]. • Niwolumab + Relatlimab może stanowić opcję po niepowodzeniu monoterapii anty-PD-1 [III, B; niezatwierdzony przez EMA/FDA w tej linii]. • W przypadku kolejnych linii można rozważyć powtórne zastosowanie (rechallenge) klasy leku (np. ICI), jeśli nie była użyta bezpośrednio w poprzedniej linii [IV, B]

4.9.3. Aktualny status refundacyjny

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2026 roku pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda®) w dożylnej formie podania dostępny jest bezpłatnie w ramach programu lekowego:

- B.59: „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)”[48].

4.10. Rak urotelialny (PrL B.141.FM)

4.10.1. Problem zdrowotny

DEFINICJA

Rak urotelialny (ang. urothelial cancer), nazywany również rakiem przejściowonabłonkowym, jest nowotworem złośliwym. Nowotwór ten wywodzi się z nabłonka przejściowego (urotelium) i rozwija się najczęściej w dolnych drogach moczowych, tj. w pęcherzu moczowym lub cewce moczowej, lub w górnych drogach moczowych, czyli w miedniczce nerkowej lub moczowodzie [94–97].

W Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych w wersji 10 (ICD-10) rak urotelialny jest klasyfikowany głównie za pomocą następujących kodów:

- C67 – nowotwór złośliwy pęcherza moczowego,
- C65 – nowotwór złośliwy miedniczki nerkowej,
- C66 – nowotwór złośliwy moczowodu,
- C68 – nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych narządów układu moczowego (w tym cewka moczowa),

W niektórych programach lekowych uwzględnia się również kod C61 – Nowotwór złośliwy gruczołu krokowego [94–97].

Rak pęcherza moczowego stanowi około 95% wszystkich przypadków raka urotelialnego. Zgodnie z danymi z bazy NFZ, około 91–92% łącznej liczby przypadków raka urotelialnego w rozpoznaniach C65, C66 i C67 dotyczy raka pęcherza moczowego (C67). Pozostałe 5% przypadków to nowotwory górnych dróg moczowych oraz cewki moczowej i innych nieokreślonych narządów moczowych [94–97].

Ze względu na różnice w postacie kliniczne, w obrębie raka przejściowokomórkowego wyróżnia się:

- raka śródnabłonkowego (in situ);
- nowotwory powierzchowne – brodawczaki;
- nowotwory naciekające [94–97].

Większość nowotworów pęcherza moczowego ma charakter raków brodawczakowych, które lokalizują się przede wszystkim na powierzchni pęcherza [94–97].

EPIDEMIOLOGIA

Tabela 35.
Dane epidemiologiczne dotyczące raka urotelialnego w Polsce (GLOBOCAN 2022) [27]

Populacja	Zapadalność		Zgony		5-letnia chorobowość	
	Liczba przypadków	ASR (Świat)	Liczba przypadków	ASR (Świat)	Liczba przypadków	proporcja na 100 tys.
Gruczoł krokowy (C61)[a]						
mężczyźni	22 480	56,0	7 823	17,3	89 473	489,4
kobiety	X	x	x	x	x	x
ogółem	22 480	56,0	7 823	17,3	89 473	489,4
Pęcherz moczowy (C67)						
mężczyźni	8 935	22,5	4 098	9,5	30 343	166,0
kobiety	3 057	5,8	1 248	1,9	9 865	50,7
ogółem	11 992	12,9	5 346	5,0	40 208	106,5

ASR (ang. *age-standardized rate*) – standaryzowany według wieku współczynnik na 100 tys.
a) Program lekowy B.141.FM „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym" obejmuje kod ICD-10: C65 (rak miedniczki nerkowej), C66 (rak moczowodu), C67 (rak pęcherza moczowego), C68 (rak innych i nieokreślonych narządów układu moczowego). Dodatkowo, w programie lekowym B.141.FM ujęto kod ICD-10: C61 (rak gruczołu krokowego) prawdopodobnie ze względu na przechodzenie cewki moczowej (C68) przez gruczoł krokowy (C61). Immunoterapia nie znajduje zastosowania w leczeniu raka gruczołu krokowego (C61).

Tabela 36.
Dane epidemiologiczne dotyczące raka urotelialnego w Polsce (KRN 2023) [28]

Populacja	Zachorowania		Zgony	
	Liczba przypadków	ASR (Europa)[a]	Liczba przypadków	ASR (Europa)[a]
Gruczoł krokowy (C61)[b]				
mężczyźni	23 710	149,32	5 859	46,66
kobiety	x	x	x	x
ogółem	23 710	149,32	5 859	46,66
Miedniczka nerkowa (C65)				
mężczyźni	215	1,41	89	0,61
kobiety	177	0,81	59	0,27
ogółem	392	1,05	148	0,40
Moczowód (C66)				
mężczyźni	118	0,79	43	0,31
kobiety	72	0,33	44	0,20
ogółem	190	0,51	87	0,24
Pęcherz moczowy (C67)				
mężczyźni	5 398	35,90	2 997	22,11
kobiety	1 841	8,45	992	4,52
ogółem	7 239	19,37	3 989	11,06
Inne i nieokreślone narządy moczowe (C68)				
mężczyźni	23	0,17	64	0,48
kobiety	22	0,10	40	0,18
ogółem	45	0,13	104	0,29
Rak urotelialny (C65-68)[c]				
mężczyźni	5 754	x	3 193	x

Populacja	Zachorowania		Zgony	
	Liczba przypadków	ASR (Europa)[a]	Liczba przypadków	ASR (Europa)[a]
kobiety	2 112	x	1 135	x
ogółem	7 866	x	4 328	x

ASR (ang. *age-standardized rate*) – standaryzowany według wieku współczynnik na 100 tys.
a) Standardowa populacja Europy (ang. *European Standard Population* 2013).
b) Program lekowy B.141.FM „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym" obejmuje kod ICD-10: C65 (rak miedniczki nerkowej), C66 (rak moczowodu), C67 (rak pęcherza moczowego), C68 (rak innych i nieokreślonych narządów układu moczowego). Dodatkowo, w programie lekowym B.141.FM ujęto kod ICD-10: C61 (rak gruczołu krokowego) prawdopodobnie ze względu na przechodzenie cewki moczowej (C68) przez gruczoł krokowy (C61). Immunoterapia nie znajduje zastosowania w leczeniu raka gruczołu krokowego (C61).
c) Suma: C65 (miedniczka nerkowa), C66 (moczowód), C67 (pęcherz moczowy) oraz C68 (inne i nieokreślone narządy moczowe).

ROKOWANIE

Rokowanie w raku urotelialnym jest bardzo zróżnicowane i zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania, typu histopatologicznego, ogólnego stanu pacjenta oraz zastosowanej metody leczenia. Ogólny odsetek 5-letnich przeżyć dla tego nowotworu wynosi poniżej 50%. W zależności od postaci klinicznej, rokowanie to może się drastycznie różnić: rak powierzchniowy po początkowym leczeniu nawraca u 50–80% chorych, a u 10–25% z nich ulega progresji do postaci inwazyjnej. Natomiast rokowanie jest niepomyślne w przypadku raka urotelialnego z przerzutami, gdzie 5-letnie przeżycie osiąga zaledwie 8% chorych. Nowotwory górnych dróg moczowych (miedniczka nerkowa i moczowód) w stopniach I–II osiągają 5-letnie przeżycie w zakresie 40–87%, ale w stopniach III–IV wskaźnik ten spada poniżej 33%, a w przypadku przerzutów odległych – poniżej 17%. Wskaźniki przeżywalności dla raka moczowodu są o około 10–20% niższe niż dla raka miedniczki nerkowej o podobnym stopniu zaawansowania [94–97].

Analizując dane pacjentów z bazy SEER zgromadzone w latach 2014–2020, skumulowany 5-letni względny wskaźnik przeżycia dla wszystkich stadiów raka pęcherza moczowego wynosi 78%. Wskaźniki te różnicują się w zależności od stopnia zaawansowania: dla nowotworu in situ wynosi 97%, dla raka zlokalizowanego (localized) jest to 72%, dla raka regionalnego (regional) spada do 40%, natomiast w przypadku raka z przerzutami odległymi (distant) wskaźnik ten jest najniższy i wynosi 9% [98].

4.10.2. Wytyczne praktyki klinicznej

Zgodnie z wytycznymi NCCN i ESMO, w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka urotelialnego nowym preferowanym standardem opieki jest skojarzenie enfortumabu wedotyny z pembrolizumabem (EVP), które znacząco wydłuża przeżycie całkowite (OS). Alternatywnie, u chorych, u których uzyskano kontrolę choroby po chemioterapii opartej na platynie, leczenie podtrzymujące awelumabem jest standardem opieki we wszystkich wytycznych (stanowiąc jedyną refundowaną opcję pierwszej linii w Polsce według PTOK). Ponadto, immunoterapia ma ustaloną rolę w leczeniu uzupełniającym, gdzie niwolumab jest zalecany u chorych z chorobą resztkową po chemioterapii przedoperacyjnej, a pembrolizumab jest preferowanym leczeniem z wyboru w drugiej linii po progresji na wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny (Tabela 37) [17, 99–101] .

Tabela 37.
Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia raka urotelialnego

Towarzystwo naukowe i rok wydania zaleceń [ref]	Zalecenia
PTOK 2025 [101]	Leczenie adjuwantowe: Immunoterapia uzupełniająca jest rozważana u chorych wysokiego ryzyka po radykalnym leczeniu chirurgicznym raka urotelialnego pęcherza lub górnego odcinka układu moczowego (UTUC). 1. U chorych z chorobą resztkową (ypT2–ypT4a i/lub ypN+) po chemioterapii przedoperacyjnej, zaleca się niwolumab. 2. U chorych z pooperacyjnym zaawansowaniem pT3–pT4a i/lub pN+, którzy nie otrzymali chemioterapii przedoperacyjnej, można rozważyć uzupełniający niwolumab w przypadku ekspresji PD-L1 ≥ 1% (II, B). 3. Uzupełniający atezolizumab nie wykazał znamiennej poprawy DFS w inwazyjnym raku urotelialnym wysokiego ryzyka. Leczenie paliatywne – Pierwsza linia: 1. Skojarzenie enfortumabu wedotyny z pembrolizumabem (EVP): Jest to postępowanie z wyboru (I, A) u większości chorych na zaawansowanego raka urotelialnego, niezależnie od kwalifikacji do cisplatyny . W badaniu EV-302 EVP znamiennie poprawiło PFS (12,5 mies. vs 6,3 mies.) i OS (31,5 mies. vs 16,1 mies.) w porównaniu z chemioterapią . W Polsce EVP jest obecnie nierefundowane . 2. Jednoczasowa chemioimmunoterapia (GCN: Gemcytabina + cisplatyna + Niwolumab): Można ją rozważyć u chorych bez objawów, z dobrym rokowaniem (0 pkt w skali Bellmunta) i bez przeciwwskazań do cisplatyny, w przypadku braku dostępu do EVP (I, B) . GCN poprawił PFS i OS w porównaniu z chemioterapią (GC) . 3. Leczenie podtrzymujące awelumabem: Należy je rozważyć u chorych, u których uzyskano co najmniej stabilizację choroby (CR/PR/SD) po 4–6 cyklach chemioterapii opartej o platyny (GC lub GK) . Awelumab znamiennie wydłuża medianę OS (z 14,3 mies. do 21,4 mies.) i stanowi jedyną refundowaną opcję immunoterapii w pierwszej linii w Polsce. 4. Monoterapia ICI u chorych z przeciwwskazaniami do platyn: U chorych niekwalifikujących się do chemioterapii opartej o platyny i ze wysoką ekspresją PD-L1, można rozważyć atezolizumab (PD-L1 ≥ 5%) lub pembrolizumab (CPS ≥ 10). To postępowanie jest nierefundowane. Leczenie paliatywne – Druga linia i kolejne: Immunoterapia ICI jest leczeniem z wyboru po progresji choroby po chemioterapii opartej na pochodnych platyny. 1. Leczeniem z wyboru po niepowodzeniu samodzielnej chemioterapii opartej o platyny jest pembrolizumab (I, A) Pembrolizumab znamiennie zredukował ryzyko zgonu o 30%. 2. Po niepowodzeniu chemioimmunoterapii w pierwszej linii (GCN lub GC/GK → awelumab) w drugiej linii należy zastosować enfortumab wedotyny (EV) (I, A) lub erdafitynib (w przypadku rearanżacji FGFR3) (I, A).
NCCN 2025 [17]	W przypadku raka urotelialnego nienaciekającego mięśniówkę (NMIBC), ICI są opcją u pacjentów nieodpowiadających na leczenie BCG. Pembrolizumab (monoterapia) może być rozważony u pacjentów z CIS (z guzem brodawkowatym lub bez) wysokiego ryzyka, którzy nie kwalifikują się lub wybrali rezygnację z cystektomii (kategoria 2A), lub u chorych z guzami brodawkowatymi wysokiego stopnia Ta/T1 bez CIS (kategoria 2B). W kontekście raka urotelialnego naciekającego mięśniówkę (MIBC) i górnych dróg moczowych (UTUC) leczenie okołooperacyjne może obejmować ICI: 1. Terapia okołooperacyjna (perioperacyjna): W raku pęcherza moczowego, preferowanym schematem jest Gemcytabina + cisplatyna + durwalumab przed cystektomią, a następnie durwalumab po cystektomii (kategoria 1). 2. Leczenie uzupełniające (adjuwantowe) po cystektomii: ◦ Jeśli podano neoadjuwantową chemioterapię opartą na cisplatynie i stwierdzono chorobę resztkową (ypT2–ypT4a lub ypN+), rozważa się uzupełniający niwolumab lub pembrolizumab. ◦ Jeśli nie podano chemioterapii neoadjuwantowej (i stwierdzono pT3, pT4a lub pN+), chemioterapia oparta na cisplatynie jest preferowana, ale można rozważyć uzupełniający niwolumab lub pembrolizumab. 3. Leczenie uzupełniające UTUC: W przypadku pT3, pT4 lub pN+, jeśli nie podano chemioterapii neoadjuwantowej, można rozważyć uzupełniający niwolumab (kategoria 2B). W leczeniu zaawansowanego raka urotelialnego (stadium IV) immunoterapia stanowi podstawę terapii systemowej: 1. Pierwsza linia terapii ogólnoustrojowej: • Preferowany schemat (niezależnie od kwalifikacji do cisplatyny): Enfortumab wedotyna-ejfv i pembrolizumab (kategoria 1). • Inne zalecane schematy (dla kwalifikujących się do cisplatyny): • Gemcytabina i cisplatyna (kategoria 1), a następnie terapia podtrzymująca awelumabem (kategoria 1). • Gemcytabina, cisplatyna i niwolumab (kategoria 1), a następnie terapia podtrzymująca niwolumabem (kategoria 1). • ◦ Schematy w szczególnych okolicznościach (niekwalifikujący się do cisplatyny):

Towarzystwo naukowe i rok wydania zaleceń [ref]	Zalecenia
	• ▪ Gemcytabina i karboplatyna, a następnie terapia podtrzymująca awelumabem (kategoria 1). • ▪ Pembrolizumab (monoterapia) dla pacjentów niekwalifikujących się do żadnej chemioterapii platynowej (kategoria 2A). • ▪ Atezolizumab (monoterapia) dla pacjentów z ekspresją PD-L1 (≥5%) lub niekwalifikujących się do żadnej chemioterapii platynowej (kategoria 2B). 2. Druga linia i kolejne terapie: • Po wcześniejszej chemioterapii opartej na platynie (bez wcześniejszej immunoterapii), pembrolizumab jest preferowany (kategoria 1). • ◦Po wcześniejszej chemioterapii i immunoterapii (bez wcześniejszego leczenia enfortumabem wedotyny), enfortumab wedotyna-ejfv (kategoria 1) jest preferowany. • Inne opcje w drugiej linii obejmują Enfortumab wedotyna-ejfv i pembrolizumab, Niwolumab (kategoria 2B) i Awelumab (kategoria 2B). NCCN zauważa również, że dożylne formy niwolumabu i pembrolizumabu (a także atezolizumabu) mogą być zastąpione podaniem podskórnym w połączeniu z hialuronidazą. Terapia podtrzymująca awelumabem jest zalecana tylko u pacjentów, u których uzyskano kontrolę (brak progresji) choroby po pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny.
ESMO 2024 [99, 100]	Leczenie adjuwantowe i choroba nienaciekająca mięśniówki (NMIBC) oporna na BCG: • W przypadku raka urotelialnego wysokiego ryzyka opornego na BCG (BCG-unresponsive NMIBC), u pacjentów niekwalifikujących się do cystektomii lub odmawiających jej, można rozważyć zastosowanie pembrolizumabu w monoterapii dożylnej (III, C). • Atezolizumab uzupełniający u pacjentów z rakiem naciekającym mięśniówkę (MIBC) wysokiego ryzyka po radykalnym leczeniu nie jest zalecany, ponieważ nie wykazano poprawy przeżycia wolnego od choroby (DFS) ani przeżycia całkowitego (OS) (I, D). • Niwolumab uzupełniający po radykalnym leczeniu w MIBC wykazał poprawę DFS, ale nie może być rekomendowany bez dostępnych danych dotyczących OS (I, D). Rola adjuwantowego ICI w raku urotelialnym górnych dróg moczowych (UTUC) jest kontrowersyjna. Leczenie pierwszej linii zaawansowanej lub przerzutowej choroby (Stage IV) – Aktualizacja 2024: • Preferowane postępowanie (niezależnie od kwalifikacji do cisplatyny): Enfortumab wedotyna (EV) w skojarzeniu z pembrolizumabem (I, A; ESMO-MCBS 4). Jest to nowy standard opieki, który znamiennie wydłużył medianę OS do 31,5 miesiąca (w porównaniu do 16,1 miesiąca dla chemioterapii). • Alternatywne schematy (gdy EVP jest niedostępne lub przeciwwskazane): U pacjentów kwalifikujących się do cisplatyny można zastosować niwolumab w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną (N+GC) przez maks. 6 cykli, a następnie niwolumab podtrzymujący (I, A; ESMO-MCBS 2). U pacjentów kwalifikujących się do chemioterapii opartej na platynie (cisplatyna lub karboplatyna), u których uzyskano kontrolę choroby (brak progresji), standardem opieki jest kontynuacja leczenia podtrzymującego awelumabem (I, A; ESMO-MCBS 4). Awelumab podtrzymujący znamiennie wydłuża OS (HR 0,69). Monoterapia ICI (pembrolizumab/atezolizumab) ma ograniczoną rolę w pierwszej linii i nie powinna być rutynowo zalecana (I, D). Leczenie drugiej linii i kolejnych linii (po progresji na chemioterapii opartej na platynie): • Pembrolizumab jest leczeniem z wyboru i ma najbardziej solidne dane potwierdzające korzyści w zakresie OS po progresji na wcześniejszej chemioterapii opartej na platynie (I, A; ESMO-MCBS 4). • Atezolizumab może być stosowany jako alternatywa dla pembrolizumabu w tej linii, chociaż z mniejszym poziomem dowodów (II, B–III, C). • Enfortumab wedotyna (EV) jest zalecany jako standard opieki u pacjentów, u których nastąpiła progresja po chemioterapii opartej na platynie oraz po leczeniu inhibitorem PD-1/PD-L1 (I, A; ESMO-MCBS 4). • Po progresji na schemacie EV+Pembrolizumab w pierwszej linii, zaleca się standardową chemioterapię opartą na platynie (bez awelumabu podtrzymującego) lub erdafitynib u chorych z potwierdzoną zmianą genetyczną FGFR (IV, B). • Sacituzumab gowitekan może być zalecany u pacjentów wcześniej leczonych chemioterapią i ICI (III, B; ESMO-MCBS 2). • Ponowne zastosowanie (re-challenge) pojedynczego ICI u pacjentów po progresji nie jest zalecane ze względu na brak wystarczających dowodów (V, D**).**

4.10.3. Aktualny status refundacyjny

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2026 roku pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda®) w dożylnej formie podania dostępny jest bezpłatnie w ramach programu lekowego:

- B.141FM: „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)" [48].

4.11. Rak endometrium (PrL B.148)

4.11.1. Problem zdrowotny

DEFINICJA

Rak endometrium (ang. *endometrial carcinoma*), określany również jako rak trzonu macicy, jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z błony śluzowej wyścielającej macicę. W Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych w wersji 10 (ICD-10) nowotwór złośliwy trzonu macicy jest przypisany do kodu C54 [102, 103].

Ze względu na różnice w etiologii, agresywności i rokowaniu, wyróżnia się dwa główne typy raka endometrium:

1. Typ I (stanowiący 80–90% przypadków) – jest to gruczolak endometrium (stopień G1/G2), który występuje w wieku okołomenopauzalnym, rozwija się na podłożu rozrostu endometrium w związku ze stymulacją estrogenami i charakteryzuje się dobrym rokowaniem;

2. Typ II – dotyczy kobiet w 6. i 7. dekadzie życia, nie jest związany ze stymulacją hormonalną. Histologicznie obejmuje gruczołowego raka surowiczego, jasnokomórkowego lub endometrialnego o wysokim stopniu złośliwości (stopień G3) i ma gorsze rokowanie [102, 103].

Ponadto, ze względu na procent utkania litego w stosunku do komponentu zróżnicowanego gruczołowo (tworzącego cewki), wyróżnia się trzy stopnie zróżnicowania raka:

- rak wysoko zróżnicowany G1: utkanie części litej stanowi mniej niż 5% (najlepiej rokujący);
- rak średnio zróżnicowany G2: utkanie części litej stanowi 6–50%;
- rak nisko zróżnicowany G3: utkanie części litej stanowi więcej niż 50% (najgorzej rokujący) [102, 103].

EPIDEMIOLOGIA

Tabela 38.
Dane epidemiologiczne dotyczące raka endometrium w Polsce (GLOBOCAN 2022) [27]

Populacja	Zapadalność		Zgony		5-letnia chorobowość	
	Liczba przypadków	ASR (Świat)	Liczba przypadków	ASR (Świat)	Liczba przypadków	proporcja na 100 tys.
			Trzon macicy (C54)			
mężczyźni	X	x	x	x	x	x
kobiety	7 877	18,3	2 275	3,8	30 868	158,7
ogółem	7 877	18,3	2 275	3,8	30 868	158,7

ASR (ang. *age-standardized rate*) – standaryzowany według wieku współczynnik na 100 tys.

Tabela 39.
Dane epidemiologiczne dotyczące raka endometrium w Polsce (KRN 2023) [28]

Populacja	Zachorowania		Zgony	
	Liczba przypadków	ASR (Europa)[a]	Liczba przypadków	ASR (Europa)[a]
		Trzon macicy (C54)		
mężczyźni	x	x	x	x
kobiety	6 519	30,97	1 803	8,33
ogółem	6 519	17,28	1 803	5,01

ASR (ang. *age-standardized rate*) – standaryzowany według wieku współczynnik na 100 tys.
a) Standardowa populacja Europy (ang. *European Standard Population* 2013).

ROKOWANIE

Rak trzonu macicy, charakteryzuje się generalnie dobrym rokowaniem, co wynika z faktu, że u zdecydowanej większości pacjentek choroba rozpoznawana jest we wczesnym stadium. Wczesne wykrycie wiąże się z dużymi szansami wyleczenia, sięgającymi 80–90% 5-letnich przeżyć, przy czym samo wczesne stadium jest związane z 81% 5-letnim przeżyciem ogólnym. Rokowanie jest determinowane przede wszystkim przez stopień zaawansowania, typ histologiczny, stopień zróżnicowania guza, a także głębokość naciekania miometrium oraz inwazję przestrzeni limfatyczno-naczyniowej (LVSI). Ponadto, obecność receptorów estrogenu i progesteronu jest uznawana za korzystny czynnik prognostyczny [102, 103].

Zgodnie z danymi zebranymi dla pacjentek zdiagnozowanych w latach 2015–2021, ogólny 5-letni względny wskaźnik przeżycia dla wszystkich stadiów SEER łącznie wynosi 84%. W podziale na stadia, w przypadku raka zlokalizowanego (localized), gdy brak jest oznak rozprzestrzenienia się poza macicę, wskaźnik przeżycia wynosi 96%. Dla stadium regionalnego (regional), oznaczającego rozprzestrzenienie się raka z macicy do pobliskich struktur lub węzłów chłonnych, wskaźnik ten spada do 72%. Najmniej korzystne rokowanie dotyczy stadium odległego (distant), w którym rak rozsiał się do odległych części ciała, takich jak płuca, wątroba lub kości, a 5-letni wskaźnik przeżycia wynosi 22% [104].

4.11.2. Wytyczne praktyki klinicznej

Zgodnie z wytycznymi PTGO i NCCN, immunoterapia, głównie inhibitory PD-1/PD-L1 (dostarlimab, pembrolizumab, durwalumab), jest obecnie metodą z wyboru w pierwszej linii leczenia zaawansowanego/nawrotowego raka endometrium, stosowaną w skojarzeniu z chemioterapią (karboplatyna/paklitaksel), a następnie jako monoterapia podtrzymująca. W leczeniu nawrotowym i po wcześniejszej chemioterapii, wybór terapii jest ściśle zależny od profilu molekularnego guza; dla guzów MSI-H/dMMR preferowana jest monoterapia ICI (np. dostarlimab lub pembrolizumab), natomiast dla guzów z zachowaną naprawą niesparowanych nukleotydów (pMMR) preferowana opcja to kombinacja pembrolizumabu z lenwatynibem. W wytycznych NCCN i ESMO rozszerzono zastosowanie immunoterapii również wśród pacjentek z guzami z wysokim obciążeniem mutacyjnym (TMB-H; Tabela 40) [16, 105, 106].

Tabela 40.
Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia raka endometrium

Towarzystwo naukowe i rok wydania zaleceń [ref]	Zalecenia
PTGO 2025 [106]	Rak zaawansowany miejscowo z chorobą resztkową po leczeniu operacyjnym (zoperowane niedoszczętnie FIGO III-IVA), choroba przerzutowa (uwaga: FIGO IVB: obecność przerzutów poza miednicą lub w pozaregionalnym węźle chłonnym), nawrót choroby (gdy pacjentka nie otrzymała wcześniej chemioterapii); Metodą z wyboru w przypadku raków endometrioidnych wysokiego stopnia złośliwości (HGE) oraz raków nieendometrioidnych (surowiczy, jasnokomórkowy, carcinosarcoma) jest obecnie leczenie początkowe złożone z immunoterapii (I/O) + chemioterapia (CTH), a następnie monoterapia I/O podtrzymująca. Wprowadzenie I/O + CTH zastępuje wcześniejsze stosowanie wyłącznie chemioterapii. Siła dowodu: IIA. Kategoria zalecenia: 1. Rodzaj terapii I/O należy dobierać indywidualnie, uwzględniając status naprawy niesparowanych nukleotydów (MMR). Warianty leczenia systemowego I linii (immunoterapia + chemioterapia): a) Leczenie początkowe I/O + CTH: Należy zastosować jeden z dostępnych inhibitorów PD-1 lub PD-L1 (dostarlimab, **pembrolizumab** lub durwalumab) w połączeniu z karboplatyną i paklitakselem podawanymi co 3 tygodnie przez 6 do 8 cykli. b) Leczenie podtrzymujące I/O: Po zakończeniu CTH kontynuuje się I/O w monoterapii lub w kombinacji, w zależności od zastosowanego leku: • Dostarlimab: Podawany co 6 tygodni do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności, lecz nie dłużej niż 26 cykli. • Pembrolizumab: Podawany co 6 tygodni do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności, lecz nie dłużej niż 14 cykli. • Durwalumab: Podawany co 4 tygodnie: o W monoterapii – w raku endometrium z niedoborem naprawy niesparowanych nukleotydów (MMRd). o W kombinacji z olaparybem – w raku endometrium z zachowaną naprawą niesparowanych nukleotydów (MMRp). c) Kombinacja z Trastuzumabem: W przypadku raka surowiczego HER2-pozytywnego i MMRp zaleca się rozważenie dodania trastuzumabu do karboplatyny i paklitakselu (siła dowodu IIA). Warianty leczenia systemowego II linii (dla pacjentek, które NIE otrzymały I/O + CTH w I linii): Immunoterapia pozostaje leczeniem z wyboru w przypadku zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium dla pacjentek, które nie otrzymały I/O wcześniej: a) Dla pacjentek z MMRd/MSI-H: Leczeniem z wyboru jest inhibitor PD-1 (dostarlimab lub pembrolizumab) (siła dowodu IIA) lub kombinacja pembrolizumab + lenwatynib, chociaż preferowana jest mononterapia PD-1 ze względu na mniejszą toksyczność. b) Dla pacjentek z MMRp: Preferowaną opcją jest kombinacja pembrolizumabu i lenwatynibu (siła dowodu IIA). Uwaga dotycząca leczenia II linii po I/O + CTH: Opcje leczenia systemowego II linii dla pacjentek, które otrzymały I/O w połączeniu z CTH jako leczenie początkowe, pozostają niejasne i pozostają do decyzji lekarza prowadzącego

Towarzystwo naukowe i rok wydania zaleceń [ref]	Zalecenia
NCCN 2026 [16]	Terapia systemowa (leczenie adiuwantowe/pierwotne dla stopnia III–IV) W przypadku guzów stopnia III–IV z mierzalną chorobą (po operacji) lub **w stopniu IVB:** **• Schematy preferowane (kategoria 1):** o karboplatyna/paklitaksel + pembrolizumab (z wyjątkiem mięsakoraka). o karboplatyna/paklitaksel + dostarlimab-gxly. o karboplatyna/paklitaksel + durwalumab (tylko dla guzów dMMR). **• Pozostałe rekomendowane schematy:** o karboplatyna/paklitaksel/durwalumab + durwalumab/olaparyb (dla guzów pMMR) (kategoria 2B). • Uwagi: W schematach zawierających inhibitory punktów kontrolnych (ICI) i/lub inne leki monoklonalne, leczenie to może być kontynuowane jako terapia podtrzymująca. Terapia systemowa (Wznowa lub choroba nawrotowa) Pierwsza linia leczenia w chorobie nawrotowej **• Schematy preferowane (kategoria 1):** o karboplatyna/paklitaksel + pembrolizumab (z wyjątkiem mięsakoraka). o karboplatyna/paklitaksel + dostarlimab-gxly. o karboplatyna/paklitaksel + durwalumab (tylko dla guzów dMMR). Terapie ukierunkowane molekularnie Te schematy są klasyfikowane jako przydatne w pewnych okolicznościach i są zalecane w przypadku pacjentek z nawrotową chorobą, często po wcześniejszej terapii opartej na związkach platyny (w tym neoadiuwantowej i adiuwantowej): • Guz pMMR (MMR-proficient): • lenwatynib + pembrolizumab (kategoria 1). • karboplatyna/paklitaksel/durwalumab + durwalumab/olaparyb (dla pMMR) (kategoria 2B). • aksytynib + awelumab (opcja w II linii lub kolejnych liniach leczenia). • • Guz MSI-H/dMMR: o pembrolizumab. o dostarlimab-gxly. o awleumab (opcja w II linii lub kolejnych). o niwolumab (opcja w II linii lub kolejnych). o tislelizumab-jsgr (opcja w II linii lub kolejnych). o retifanlimab-dlwr (opcja w II linii lub kolejnych) (Kategoria 2B). • Guz TMB-H (TMB-high, ≥10 mut/Mb): o pembrolizumab. o ipilimumab + niwolumab (opcja w II linii lub kolejnych). • Inne (II linia lub kolejne): • Guz z fuzją genu RET: selpercatinib. Uwaga dotycząca pembrolizumabu i niwolumabu: pembrolizumab i berahyaluronidaza alfa-pmph, podawane podskórnie, mogą być stosowane jako zamiennik dla IV pembrolizumabu, ale różnią się dawkami i instrukcjami podawania. Podobnie, niwolumab i hialuronidaza-nvhy podawane podskórnie mogą zastąpić dożylny niwolumab.
ESMO 2022 [105]	Leczenie systemowe w zaawansowanym lub nawracającym raku endometrium: Immunoterapia jest stosowana u pacjentek z nawracającą lub zaawansowaną chorobą, po progresji w trakcie lub po wcześniejszym leczeniu opartym na związkach platyny, a jej wybór jest ściśle uzależniony od profilu molekularnego guza (status MMR/MSI-H). • Terapia ukierunkowana na status molekularny (II linia leczenia lub kolejne): o Pacjentki z guzem MSI-H/dMMR (wysoka niestabilność mikrosatelitarna/niedobór naprawy niesparowanych nukleotydów, stanowiący około 30% EC): o Dostarlimab (monoterapia, inhibitor PD-1) jest zalecany jako opcja terapeutyczna po niepowodzeniu leczenia opartego na związkach platyny [III, B]. o Dostarlimab został zatwierdzony przez EMA do leczenia zaawansowanego lub nawracającego dMMR/MSI-H raka endometrium, który uległ progresji w trakcie lub po wcześniejszym leczeniu schematem zawierającym platynę. o Pembrolizumab (monoterapia, inhibitor PD-1) jest zatwierdzony przez FDA do leczenia guzów litych z wysokim obciążeniem mutacyjnym (TMB-H, zdefiniowanym jako ≥10 mut/Mb), po progresji po wcześniejszej terapii [III, B]. o Pacjentki z guzem pMMR i/lub dMMR (niezależnie od statusu MMR/MSI-H) po niepowodzeniu terapii opartej na platynie: o Pembrolizumab + lenwatynib jest zatwierdzony przez EMA do leczenia zaawansowanego lub nawracającego raka endometrium u dorosłych, u których nastąpiła progresja w trakcie lub po wcześniejszym leczeniu opartym na związkach platyny, niezależnie od statusu MMR (pMMR lub dMMR) i które nie kwalifikują się do chirurgii ani radioterapii radykalnej [I, A]. o Uwaga: FDA pembrolizumab + lenwatynib jest zatwierdzony do stosowania u pacjentek, których guzy nie są MSI-H ani dMMR (czyli są pMMR). o Inne anty-PD-1/PD-L1, takie jak awelumab, durwalumab i niwolumab, również wykazały aktywność w raku endometrium dMMR. • Leczenie skojarzone pembrolizumab + lenvatynib (w I linii leczenia zaawansowanej choroby):

Towarzystwo naukowe i rok wydania zaleceń [ref]	Zalecenia
	Pembrolizumab + lenwatynib jest w trakcie badań jako leczenie pierwszego rzutu w porównaniu z chemioterapią karboplatyną i paklitakselem w zaawansowanym raku endometrium.

4.11.3. Aktualny status refundacyjny

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2026 roku pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda®) w dożylnej formie podania dostępny jest bezpłatnie w ramach programu lekowego:

- B.148: „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)" [48].

4.12. Rak szyjki macicy (PrL B.149)

4.12.1. Problem zdrowotny

DEFINICJA

Rak szyjki macicy (ang. *cervical cancer*) jest nowotworem złośliwym dotyczącym dolnej, wąskiej części macicy. Do jego rozwoju dochodzi, gdy zdrowe komórki macicy zmieniają się i rozwijają w sposób niekontrolowany. Nowotwór ten rozwija się na powierzchni komórek macicy, a z biegiem czasu może wnikać głębiej w macicę i sąsiadujące tkanki. Rak szyjki macicy rozwija się powoli i w większości przypadków jest spowodowany infekcją wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) [107, 108].

W Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych w wersji 10 (ICD-10) nowotwór złośliwy szyjki macicy jest przypisany do kodu C53 [107, 108].

Ze względu na różnice w histologii, wyróżnia się następujące rodzaje nabłonkowych nowotworów szyjki macicy:

- Nowotwór płaskonabłonkowy (ang. squamous cell carcinoma, SCC) – stanowi 80–90% przypadków raka szyjki macicy;
- gruczolakorak (ang. adenocarcinoma) – stanowi 5–20% przypadków;
- nowotwór neuroendokrynny (ang. neuroendocrine tumor) – stanowi około 2% przypadków;
- inne nowotwory nabłonkowe – np. rak gruczołowo-płaskonabłonkowy (ang. adenosquamous carcinoma);
- nowotwór niezróżnicowany (ang. undifferentiated carcinoma) [107, 108].

Kluczowe stany przedrakowe i nieinwazyjne obejmują:

- CIS (łac. carcinoma in situ): stan, w którym komórki atypowe zajmują całą grubość nabłonka płaskiego, lecz nie naciekają błony podstawnej;
- AIS (łac. adenocarcinoma in situ): nieinwazyjny rak gruczołowy, w którym komórki nowotworowe nawarstwiają się w obrębie krypt gruczołowych, ale nie przekraczają błony podstawnej;
- CIN (ang. cervical intraephitelial neoplasia): śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy, dzielona na stopnie 1, 2 i 3 (dysplazja małego, średniego i dużego stopnia);
- HSIL (ang. high grade squamous intraepithelial lesion): zmiany dysplastyczne wysokiego stopnia, odpowiadające CIN 2 lub CIN 3;
- LSIL (ang. low grade squamous intraepithelial lesion): zmiany dysplastyczne niskiego stopnia, odpowiadające CIN 1 [107, 108].

EPIDEMIOLOGIA

Tabela 41.
Dane epidemiologiczne dotyczące raka szyjki macicy w Polsce (GLOBOCAN 2022) [27]

Populacja	Zapadalność		Zgony		5-letnia chorobowość	
	Liczba przypadków	ASR (Świat)	Liczba przypadków	ASR (Świat)	Liczba przypadków	proporcja na 100 tys.
Rak szyjki macicy (C53)						
mężczyźni	X	x	x	x	x	x
kobiety	4 008	11,3	2 188	5,2	13 319	68,5
ogółem	4 008	11,3	2 188	5,2	13 319	68,5

ASR (ang. *age-standardized rate*) – standaryzowany według wieku współczynnik na 100 tys.

Tabela 42.
Dane epidemiologiczne dotyczące raka szyjki macicy w Polsce (KRN 2023) [28]

Populacja	Zachorowania		Zgony	
	Liczba przypadków	ASR (Europa)[a]	Liczba przypadków	ASR (Europa)[a]
Szyjka macicy (C53)				
mężczyźni	x	x	x	x
kobiety	2 366	11,33	1 401	6,63
ogółem	2 366	6,07	1 401	3,74

ASR (ang. *age-standardized rate*) – standaryzowany według wieku współczynnik na 100 tys.
a) Standardowa populacja Europy (ang. *European Standard Population* 2013).

ROKOWANIE

Rokowanie w raku szyjki macicy jest ściśle zależne od stopnia zaawansowania nowotworu; w przypadku wczesnego stadium (IA) odsetek 5-letnich przeżyć wynosi około 93%, podczas gdy w stadium zaawansowanym (IVB) spada do 15% [107, 108].

Amerykańskie statystyki dotyczące przeżycia są dostarczane przez bazę Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER), prowadzoną przez National Cancer Institute (NCI). Baza SEER, w przeciwieństwie do klasyfikacji FIGO, grupuje nowotwory szyjki macicy na podstawie zasięgu ich

rozsiewu, wyróżniając trzy stadia: lokalne, regionalne i odległe. Stadium lokalne jest diagnozowane, gdy nie ma oznak, że rak rozprzestrzenił się poza szyjkę macicy lub samą macicę. Stadium regionalne oznacza, że rak rozprzestrzenił się poza szyjkę macicy i macicę do pobliskich węzłów chłonnych. Natomiast stadium odległe (distant) występuje, gdy nowotwór dał przerzuty do pobliskich narządów, takich jak pęcherz moczowy lub odbytnica, albo do odległych części ciała, np. płuc lub kości. Na podstawie danych kobiet zdiagnozowanych w latach 2014–2020, 5-letni względny wskaźnik przeżycia dla stadium lokalnego wynosi 91%. W stadium regionalnym wskaźnik ten spada do 62%, a w stadium odległym wynosi 19%. Łączny względny wskaźnik przeżycia dla wszystkich stadiów SEER to 67% [109].

4.12.2. Wytyczne praktyki klinicznej

W leczeniu raka szyjki macicy wytyczne PTGO i NCCN zalecają dodanie pembrolizumabu do jednoczesnej chemioradioterapii oraz terapię podtrzymującą u pacjentek z chorobą lokalnie zaawansowaną, zwłaszcza w grupach wysokiego ryzyka (np. kliniczno-radiologiczne FIGO IIIA–IVA). W pierwszej linii leczenia rozsianego lub nawracającego standardem opieki jest terapia skojarzona, obejmująca chemioterapię, bewacyzumab oraz inhibitory punktów kontrolnych, takie jak atezolizumab (wg PTGO) lub pembrolizumab (wg PTGO, NCCN i ESGO/ESTRO/ESP), przy czym ten ostatni jest zalecany szczególnie dla guzów z ekspresją PD-L1 (CPS ≥1). W kolejnych liniach leczenia, po niepowodzeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny, rekomendowana jest monoterapia inhibitorem PD-1 cemiplimabem, a w wytycznych NCCN również stosowanie pembrolizumabu w monoterapii w przypadku MSI-H/dMMR (Tabela 43) [15, 110, 111].

Tabela 43.
Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia raka szyjki macicy

Towarzystwo naukowe i rok wydania zaleceń [ref]	Zalecenia
PTGO 2024 [111]	Lokalnie zaawansowany rak szyjki macicy (FIGO IB2-IVA): •Jednoczesna chemioradioterapia (ang. concurrent chemoradiation, CCRT) z następczą brachyterapią (BRT) pozostaje podstawą leczenia pacjentek z zaawansowanym rakiem szyjki macicy (kliniczno-radiologiczne FIGO IB2-IVA) (stopień rekomendacji 1). • U pacjentek wysokiego ryzyka (z dwoma lub więcej przerzutami w węzłach chłonnych lub kliniczno-radiologicznym FIGO IIIA, IIIB, IVA, niezależnie od zajęcia węzłów chłonnych) pembrolizumab w połączeniu z CCRT i terapią podtrzymującą stanowi optymalny wybór (stopień rekomendacji 1). Przy czym przerzuty do węzłów chłonnych ≥1,5 cm w najkrótszym wymiarze. Systemowe leczenie rozsianego, przetrwałego lub nawracającego raka szyjki macicy (mprCC): • Terapia trójlekowa (chemioterapia + atezolizumab + bewacyzumab) jest standardem opieki dla mprCC, niezależnie od statusu ekspresji PD-L1, u pacjentek kwalifikujących się do leczenia bewacyzumabem (stopień rekomendacji 1). • Jeżeli terapia trójlekowa z atezolizumabem jest niedostępna, pembrolizumab (inhibitor PD-1) w skojarzeniu z chemioterapią (z bewacyzumabem lub bez) jest zalecany dla nowotworów wyrażających PD-L1 (CPS ≥1) (stopień rekomendacji 1). Leczenie drugiej linii (po niepowodzeniu chemioterapii zawierającej pochodne platyny): • Cemiplimab jest zalecany jako opcja leczenia drugiej linii (jeśli jest dostępny) (stopień rekomendacji 1).

Towarzystwo naukowe i rok wydania zaleceń [ref]	Zalecenia
NCCN 2026 [15]	Leczenie raka szyjki macicy bez przerzutów odległych Podstawą leczenia lokalnie zaawansowanego raka szyjki macicy (stadia IIB–IVA, bez przerzutów odległych) jest jednoczesna chemioradioterapia (ang. concurrent chemoradiation therapy, CCRT). CCRT może być uzupełniona o immunoterapię pembrolizumabem (inhibitor PD-1): • Pembrolizumab (jednocześnie z CCRT i jako terapia podtrzymująca): ◦ Kategoria 1 dla stadium FIGO 2014 IIIA, IIIB i IVA. ◦ Kategoria 2B dla wybranych stadiów FIGO 2018 III–IVA. Terapia Układowa w Raku Nawracającym lub Przerzutowym (stadium IVB lub nawrót z przerzutami odległymi) W przypadku rozsianego, przetrwałego lub nawracającego raka szyjki macicy, immunoterapia jest integralną częścią leczenia. Inhibitory punktów kontrolnych i/lub przeciwciała monoklonalne mogą być stosowane jako terapia podtrzymująca. 1. Leczenie Pierwszej Linii Immunoterapia jest zalecana w schematach preferowanych, szczególnie dla guzów PD-L1 CPS ≥1: •Pembrolizumab (inhibitor PD-1) w skojarzeniu z chemioterapią (cisplatyna/paklitaksel lub karboplatyna/paklitaksel) ± bewacyzumab (kategoria 1 dla guzów PD-L1-dodatnich). •Atezolizumab (inhibitor PD-L1) w skojarzeniu z chemioterapią (cisplatyna/paklitaksel lub karboplatyna/paklitaksel) + bewacyzumab (kategoria 1). 2. Leczenie drugiej lub kolejnej linii W leczeniu kolejnych linii ICI są zalecane w oparciu o profilowanie molekularne guza, przy czym zaleca się kompleksowe profilowanie molekularne oraz testowanie PD-L1: • Monoterapia pembrolizumabem (preferowane): ◦dla guzów PD-L1-dodatnich (CPS ≥1) (kategoria 2A). ◦dla guzów z MSI-H/dMMR (kategoria 2A). ◦dla guzów z TMB-H (≥10 mut/Mb) (kategoria 2A). • cemiplimab (inne zalecane) po wcześniejszej chemioterapii (kategoria 2A). • Ipilimumab + niwolumab (inne zalecane) po wcześniejszej chemioterapii (kategoria 2A). • Monoterapia niwolumabem (przydatne w pewnych okolicznościach) dla guzów PD-L1-dodatnich (CPS ≥1) (kategoria 2A). • pembrolizumab + tisotumab vedotin-tftv (przydatne w pewnych okolicznościach) dla guzów PD-L1-dodatnich, bez wcześniejszej IO (kategoria 2B).
ESGO/ESTRO/ESP2023 [110]	Terapia w zaawansowanej chorobie nawracającej i przerzutowej • Pembrolizumab (inhibitor PD-1) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny (cisplatyna/paklitaksel lub karboplatyna/paklitaksel) ± bewacyzumab jest zalecany w pierwszej linii leczenia u pacjentek z guzami PD-L1-dodatnimi, ocenianymi jako CPS ≥1 [I, A]. • Dla pacjentek, u których doszło do progresji po chemioterapii opartej na platynie w pierwszej linii, zaleca się zastosowanie inhibitora PD-1, cemiplimabu, niezależnie od statusu PD-L1 guza, pod warunkiem, że pacjentki wcześniej nie otrzymały immunoterapii [I, A]. • U pacjentek, które otrzymały wcześniejszą immunoterapię i są w dobrym stanie sprawności (ECOG ≤2), w przypadku progresji zaleca się chemioterapię.

4.12.3. Aktualny status refundacyjny

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2026 roku pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda®) w dożylnej formie podania dostępny jest bezpłatnie w ramach programu lekowego:

- B.159: „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)” [48].

Bibliografia

1. (2026) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 16 września 2026 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2026 roku. Załącznik do obwieszczenia. Dostęp: https://www.gov.pl/attachment/b7c23415-6775-4c9f-84d9-24c6a2380387.
2. Zlecenie AOTMiT nr 26/2026. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2026/1125-materialy-2026/9478-26-2026-zlc (16.9.2026).
3. European Commission Approves Subcutaneous Administration of KEYTRUDA® (pembrolizumab) for All Adult Indications Approved in the European Union. Dostęp: https://www.merck.com/news/european-commission-approves-subcutaneous-administration-of-keytruda-pembrolizumab-for-all-adult-indications-approved-in-the-european-union/ (16.12.2025).
4. FDA approves pembrolizumab and berahyaluronidase alfa-pmph for subcutaneous injection | FDA. Dostęp: https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-pembrolizumab-and-berahyaluronidase-alfa-pmph-subcutaneous-injection (19.12.2025).
5. (2025) ChPL Keytruda (Pembrolizumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf.
6. Epstein R, Krenitsky J, Sarocco P. (2025) Real-World Quantitative Insights into the Treatment Experience of Patients with Cancer in the USA with Subcutaneous Versus Intravenous Drug Delivery. *Oncol Ther* 13(3):695–710.
7. Casarini IA, Kowalski DM, Caglevic C, Yayla SBK, Sumbul AT, Weber PEY, Castilla ANY, Bylicki O, Takagi T, McQuarrie K, Saraf S, Arunachalam A, Bhagwati N, Cohen GL. (2025) 3145P A phase II study of participant (pt)-reported preference for pembrolizumab (pembro) administered subcutaneously (SC) or intravenously (IV). *Annals of Oncology* 36:S677–S678.
8. Felip E, Rojas CI, Schenker M, Kowalski DM, Casarini IA, Csöszi T, Şendur M a. N, Martins J, Calles Blanco A, Wang C-C, Wang M, Ramirez Fallas R a. L, Yoshioka H, Nair S, Song X, et al. (2025) Subcutaneous versus intravenous pembrolizumab, in combination with chemotherapy, for treatment of metastatic non-small-cell lung cancer: the phase III 3475A-D77 trial. *Ann Oncol* 36(7):775–785.
9. De Cock E, Oskar S, Lourdudoss C, Eiras R, Pietanza MC, Arunachalam A, Alves G, Martinengo GL, Felip E. (2025) A Time and Motion Study Comparing Subcutaneous Pembrolizumab Versus Intravenous Pembrolizumab in Combination with Chemotherapy for the Treatment of Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. *Adv Ther* 42(12):6175–6189.
10. Gąska I, Czerw A, Pajewska M, Partyka O, Charkiewicz D, Deptała A, Badowska-Kozakiewicz A, Sygit K, Dziubek I, Wojtyła-Buciora P, Drobnik J, Pobrotyn P, Waśko-Czopnik D, Sowiński T, Pobrotyn J, et al. (2025) Direct and Indirect Costs of Cancer in Adult Population of Poland in the Period 2021–2023. *Cancers* 17(23):.
11. Xiao Y, Oskar S, Notinger S, Burke C, Patterson K, Wang J. (2025) Budget and Time Impact Analysis of Introducing Subcutaneous Pembrolizumab to Patients in the US: From Institution, Health Care Professional, and Patient Perspectives. Presented at ISPOR EU 2025; Glasgow, Scotland; November 9-12, 2025. Dostęp: https://www.ispor.org/docs/default-source/cti-meeting-21305-documents/82a5a602-da09-4a05-84dd-00214cdfda37.pdf?sfvrsn=2a38132c_0.
12. NCCN. (2025) NCCN Guidelines. Non-Small Cell Lung Cancer. Version 3.2026. Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf.
13. NCCN. (2025) NCCN Guidelines. Head and Neck Cancers. Version 1.2026.
14. NCCN. NCCN Guidelines. Breast Cancer. Version 1.2026. Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf (18.2.2026).
15. NCCN. NCCN Guidelines. Cervical Cancer. Version 2.2026. Dostęp: https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1426 (25.11.2025).
16. NCCN. NCCN Guidelines. Uterine Neoplasms. Version 2.2026. Dostęp: https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1473 (25.11.2025).
17. NCCN. NCCN Guidelines. Bladder Cancer. Version 3.2025. Dostęp: https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1417 (15.1.2026).
18. NCCN. (2026) NCCN Guidelines: Gastric Cancer. Version 2.2026. Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf.
19. NICE. Subcutaneous pembrolizumab with platinum-based chemotherapy for untreated metastatic non-small-cell lung cancer [TSID12213] | Guidance. NICE Dostęp: https://www.nice.org.uk/guidance/prioritisation/gid-ta11794 (19.12.2025).
20. Leppert W, Forycka M, Walden-Gałuszko K de, Majkowicz M, Buss T. (2014) Quality of life assessment in cancer patients – recommendations for the staff of oncology and palliative care units. *Psychoonkologia* 18(1):17–29.

21. (2025) Analiza weryfikacyjna. Remsima (infliksymab) podawany drogą podskórną w ramach programów lekowych B.32, B.33, B.35, B.36, B.47, B.55. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2025/011/AWA/2025%2002%2011%20OT%20AWA%20Remsima%20BIP_REOPTR.pdf.
22. AOTMiT. Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Tecentriq (atezolizumab) we wskazaniu: „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45). Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/097/AWA/97_OT.423.1.35.2024_Tecentriq_AWA_BIP_REOPTR.pdf.
23. (2024) Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Ocrevus (okrelizumab) w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)". Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/209/AWA/209_AWA_OT.423.1.75.2024_Ocrevus_BIP_REOPTR.pdf.
24. (2021) Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Darzalex (daratumumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD-10 C90.0)". Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/064/AWA/64_AWA_OT.4231.18.2021_Darzalex_BIP_REOPTR.pdf.
25. Analiza Weryfikacyjna AOTMiT B.4. Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka jelita grubego". Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/036/AWA/2022_06_23_WOT_AWA_Keytruda_raport_BIP_REOPTR.pdf (25.11.2025).
26. Reguła J, Wyrwicz L, Wysocki W, Bartnik W. Medycyna Praktyczna. Interna. Rak jelita grubego. Dostęp: https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.4.22. (25.11.2025).
27. IARC. The Global Cancer Observatory. Globocan 2022. Dostęp: https://gco.iarc.who.int/today/en (17.11.2025).
28. KRN. Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty. Dostęp: https://onkologia.org.pl/pl/raporty (17.11.2025).
29. NCCN. NCCN Guidelines. Colon Cancer. Version 5.2025. Dostęp: https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1428 (25.11.2025).
30. American Cancer Society. Colorectal Cancer Survival Rates. 5-Year Survival Rates for Colorectal Cancer. Dostęp: https://www.cancer.org/cancer/types/colon-rectal-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html (25.11.2025).
31. Hofheinz R-D, Fokas E, Benhaim L, Price TJ, Arnold D, Beets-Tan R, Guren MG, Hospers GAP, Lonardi S, Nagtegaal ID, Perez RO, Cervantes A, Martinelli E. (2025) ESMO Clinical Practice Guideline. Localised rectal cancer. *Annals of Oncology* 36(9):1007–1024.
32. NCCN. NCCN Guidelines. Polska adaptacja. Rectal Cancer. Version 4.2024. Dostęp: https://kom.nio.gov.pl/uploads/attachments/285c7b16dfebe4daee20d38afa4e632c93678/rak-odbytnicy-42024-rectal-cancer-poland.pdf (25.11.2025).
33. Cervantes A, Adam R, Roselló S, Arnold D, Normanno N, Taïeb J, Seligmann J, De Baere T, Osterlund P, Yoshino T, Martinelli E. (2023) ESMO Clinical Practice Guideline. Metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology* 34(1):10–32.
34. ESMO Living Guideline. Metastatic Colorectal Cancer. Dostęp: https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-metastatic-colorectal-cancer/metastatic-colorectal-cancer-esmo-guidelines-slide-set (26.11.2025).
35. NCCN. NCCN Guidelines. Rectal Cancer. Version 4.2025. Dostęp: https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1461 (25.11.2025).
36. AOTMiT. (2025) Analiza Weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: LECZENIE PACJENTÓW CHORYCH NA RAKA DRÓG ŻÓŁCIOWYCH (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9) Analiza weryfikacyjna. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2025/167/AWA/167_DAS.423.1.7.2025_Keytruda_AWA_BIP_REOPTR.pdf.
37. (2023) Raport. Rak dróg żółciowych w Polsce – obraz epidemiologiczny wraz z analizą postępowania terapeutycznego w latach 2016-2020. Dostęp: https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2024-01/raport.pdf.
38. Krzakowski M, Potemski P, Grąt M, Kawecki M, Kubiatowski T, Radecka B, Reguła J, Socha J. (2025) Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach dróg żółciowych. *Onkologia w Praktyce Klinicznej - Edukacja* 11(2):79–98.
39. NCCN. (2025) NCCN Guidelines. Biliary Tract Cancers. Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/btc.pdf.
40. Vogel A, Ducreux M. (2025) ESMO Clinical Practice Guideline interim update on the management of biliary tract cancer. Dostęp: https://www.esmoopen.com/action/showPdf?pii=S2059-7029%2824%2901773-3.

41. Jassem J, Wysocki W, Mejza F. (2025) Medycyna Praktyczna. Interna. Rak płuca. Dostęp: https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.14.1 (25.11.2025).
42. Krzakowski M, Jassem J, Antczak A, Błasińska K, Chorostowska-Wynimko J, Dziadziuszko R, Głogowski M, Grodzki T, Kowalski D, Krenke R, Langfort R, Olszewski W, Orłowski T, Płużański A, Śliwiński P, et al. (2025) Wytyczne PTOK. Nowotwory klatki piersiowej. *Oncol Clin Pract* 11(5):1–42.
43. Analiza Weryfikacyjna AOTMiT B.6. Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)". Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/186/AWA/186_AWA_OT.423.1.62.2024_Keytruda%20BIP_REOPTR.pdf (25.11.2025).
44. American Cancer Society. Lung Cancer Survival Rates. 5-Year Survival Rates for Lung Cancer. Dostęp: https://www.cancer.org/cancer/types/lung-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html (25.11.2025).
45. NCCN. NCCN Guidelines. Non-Small Cell Lung Cancer. Version 8.2025. Dostęp: https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1450 (25.11.2025).
46. Zer A, Ahn M-J, Barlesi F, Bubendorf L, De Ruysscher D, Garrido P, Gautschi O, Hendriks LE, Jänne PA, Kerr KM, Mascaux C, Mitsudomi T, Peters S, Rolfo C, Sacher A, et al. (2025) ESMO Clinical Practice Guideline. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer. *Annals of Oncology* 36(11):1245–1262.
47. ESMO Living Guideline. Non-Oncogene-Addicted Metastatic NSCLC. Dostęp: https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-non-oncogene-addicted-metastatic-non-small-cell-lung-cancer/management-with-systemic-therapy/non-squamous-non-small-cell-carcinoma-without-contraindication-for-immunotherapy (25.11.2025).
48. MZ. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 roku. Załącznik do obwieszczenia. Dostęp: https://www.gov.pl/attachment/7a0e9a8f-b956-4500-a4fa-c8b0ca769c75.
49. Medycyna Praktyczna. Interna. Rak piersi. Dostęp: https://www.mp.pl/interna/chapter/B01.X.G.1. (27.11.2025).
50. Analiza Weryfikacyjna AOTMiT B.9.FM Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)" we wskazaniu: miejscowo nawrotowego trójujemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥10 i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/111/AWA/Analiza%20weryfikacyjna%20Agencji%20do%20zlecenia%20111_2022.pdf (25.11.2025).
51. Analiza Weryfikacyjna AOTMiT B.9.FM Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50) we wskazaniu: Leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) kontynuowane pembrolizumabem jako leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) po zabiegu chirurgicznym miejscowo zaawansowanego lub we wczesnym stadium trójujemnego raka piersi z dużym ryzykiem nawrotu. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/113/AWA/Analiza%20weryfikacyjna%20Agencji%20do%20zlecenia%20113_2022.pdf (25.11.2025).
52. American Cancer Society. Breast Cancer Survival Rates. 5-Year Survival Rates for Breast Cancer. Dostęp: https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/breast-cancer-survival-rates.html (25.11.2025).
53. NCCN. NCCN Guidelines. Polska adaptacja. Breast Cancer. Version 4.2024. Dostęp: https://kom.nio.gov.pl/uploads/attachments/e4464aa737d04fe0bf8fe452bedb257580390/wytyczne-postepowania-diagnostyczno-terapeutycznego-w-raku-piersi-adaptacja-nccn-042025.pdf (25.11.2025).
54. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, Azambuja E de, DeMichele A, Dent R, Fenlon D, Gligorov J, Hurvitz SA, Im S-A, Krug D, Kunz WG, Loi S, Penault-Llorca F, et al. (2021) ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Annals of Oncology* 32(12):1475–1495.
55. Loibl S, André F, Bachelot T, Barrios CH, Bergh J, Burstein HJ, Cardoso MJ, Carey LA, Dawood S, Del Mastro L, Denkert C, Fallenberg EM, Francis PA, Gamal-Eldin H, Gelmon K, et al. (2024) ESMO Clinical Practice Guideline. Early breast cancer. *Annals of Oncology* 35(2):159–182.
56. ESMO Living Guideline. Metastatic Breast Cancer. Dostęp: https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-metastatic-breast-cancer (26.11.2025).
57. Załuska W, Książek A, Wysocki W. Medycyna Praktyczna. Interna. Rak nerkowokomórkowy. Dostęp: http://www.mp.pl/social/chapter/B16.II.14.10. (25.11.2025).
58. Analiza Weryfikacyjna AOTMiT B.10. Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)". Dostęp:

https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/159/AWA/159_OT.4331.30.2020_Keytruda_rak_nerki_2020.09.17_BIP.pdf (25.11.2025).

59. Analiza Weryfikacyjna AOTMiT B.10. Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie uzupełniające pacjentów z rakiem nerki (ICD-10 C64)". Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/120/AWA/2023%2002%2009%20OT%20AWA%20Keytruda%20BIP%20v2_REOPTR.pdf (25.11.2025).
60. American Cancer Society. Kidney Cancer Survival Rates. 5-Year Survival Rates for Kidney Cancer. Dostęp: https://www.cancer.org/cancer/types/kidney-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html (25.11.2025).
61. Wysocki PJ, Chłosta P, Chrzan R, Czech AK, Gronostaj K, Konopka K, Krzakowski M, Kucharz J, Małecki K, Przydacz M, Tomczak P, Wiechno P, Żołnierek J. (2024) Wytyczne PTOK. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku nerkowokomórkowym — aktualizacja. *Onkologia w Praktyce Klinicznej - Edukacja* 10(4):239–275.
62. NCCN. NCCN Guidelines. Kidney Cancer. Version 1.2026. Dostęp: https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1440 (25.11.2025).
63. Powles T, Albiges L, Bex A, Comperat E, Grünwald V, Kanesvaran R, Kitamura H, McKay R, Porta C, Procopio G, Schmidinger M, Suarez C, Teoh J, Velasco G de, Young M, et al. (2024) ESMO Clinical Practice Guideline. Renal cell carcinoma. *Annals of Oncology* 35(8):692–706.
64. ESMO Living Guideline. Renal Cell Carcinoma. Dostęp: https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-renal-cell-carcinoma (26.11.2025).
65. Świerczyńska-Krępa M, Świerczyński Z, Mejza F. Medycyna Praktyczna. Interna. Rak krtani. Dostęp: https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.4.3. (25.11.2025).
66. Analiza Weryfikacyjna AOTMiT B.52. Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi)". Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/062/AWA/62_AWA_OT.4231.19.2021_Keytruda_11.06.2021_BIP_REOPTR.pdf (25.11.2025).
67. American Cancer Society. Laryngeal and Hypopharyngeal Cancers Survival Rates. 5-Year Survival Rates forLaryngeal and Hypopharyngeal Cancers. Dostęp: https://www.cancer.org/cancer/types/laryngeal-and-hypopharyngeal-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html (25.11.2025).
68. American Cancer Society. Oral Cavity and Oropharyngeal Cancer Survival Rates. 5-Year Survival Rates for Oral Cavity and Oropharyngeal Cancer. Dostęp: https://www.cancer.org/cancer/types/oral-cavity-and-oropharyngeal-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html (25.11.2025).
69. NCCN. NCCN Guidelines. Polska adaptacja. Head and Neck Cancer. Version 2.2025. Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck_poland.pdf (25.11.2025).
70. Machiels J-P, René Leemans C, Golusinski W, Grau C, Licitra L, Gregoire V. (2020) EHNS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx. *Annals of Oncology* 31(11):1462–1475.
71. Mokrowiecka A, Małecka-Wojciesko E, Wysocki W. Medycyna Praktyczna. Interna. Rak przełyku. Dostęp: https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.4.3. (25.11.2025).
72. Analiza Weryfikacyjna AOTMiT B.58. Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka przełyku (ICD-10: C15)". Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/016/AWA/16_AWA_OT.4231.7.2022_Keytruda_13042022_BIP_REOPTR.pdf (25.11.2025).
73. NCCN. NCCN Guidelines. Esophageal Cancer. Version 4.2025. Dostęp: https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1433 (25.11.2025).
74. American Cancer Society. Esophageal Cancer Survival Rates. 5-Year Survival Rates for Esophageal Cancer. Dostęp: https://www.cancer.org/cancer/types/esophagus-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html (25.11.2025).
75. Obermannová RL, Leong T. (2025) ESMO Clinical Practice Guideline interim update on the treatment of locally advanced oesophageal and oesophagogastric junction adenocarcinoma and metastatic squamous-cell carcinoma. *ESMO Open* 10(2):104134.
76. Obermannová R, Alsina M, Cervantes A, Leong T, Lordick F, Nilsson M, Grieken NCT van, Vogel A, Smyth EC. (2022) ESMO Clinical Practice Guideline. Oesophageal cancer. *Annals of Oncology* 33(10):992–1004.
77. NCCN. NCCN Guidelines. Polska adapacja. Esophageal Cancer. Version 3.2025. Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal_poland.pdf (25.11.2025).
78. AOTMiT. (2026) Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: zgodnym z zapisami programu lekowego B.58 „Leczenie chorych na raka przełyku i połączenia żołądkowo-przełykowego (ICD-10: C15-C16)". Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2025/207/AWA/207_Keytruda_OTOW.423.2.4.2025_AWA_BIP_REOPTR.pdf.

79. AOTMiT. (2026) Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: B.58. „Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)". Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2025/208/AWA/208_Keytruda_DWOK.423.1.1.2025_BIP_REOPTR.pdf.
80. Marlicz K. Rak żołądka. Medycyna Praktyczna. Interna. Dostęp: http://www.mp.pl/social/chapter/B16.II.4.8. (19.2.2026).
81. Richter P, Wallner G, Zegarski W, Sierżęga M, Kołodziejczyk P, Nasierowska-Guttmejer A, Kielan W, Murawa D, Wyrwicz L, Konopka K, Pach R, Stec R, Kukla M, Skoczylas T, Szczepanik A, et al. (2022) Polski konsensus diagnostyki i leczenia raka żołądka – aktualizacja 2022. *Biuletyn Polskiego Towarzystwa Onkologicznego Nowotwory* 7(5):381–388.
82. ESMO Living Guideline: Gastric Cancer | ESMO. Dostęp: https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-gastric-cancer (17.2.2026).
83. Karasiński D. 208/2025 ZLC. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2025/1054-materialy-2025/9348-208-2025-zlc (19.2.2026).
84. AOTMiT. 208/2025 ZLC. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2025/1054-materialy-2025/9348-208-2025-zlc (17.2.2026).
85. Analiza Weryfikacyjna AOTMiT B.59 Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)". Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/015/AWA/15_AWA_OT.423.1.7.2024_Keytruda_11.04.24_BIP_r.pdf (25.11.2025).
86. Analiza Weryfikacyjna AOTMiT B.59. Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych pembrolizumabem. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/148/AWA/15_OT_4351_53_Keytruda_%5bpembrolizumab%5d_czerniak_2015.12.30.pdf (25.11.2025).
87. Analiza Weryfikacyjna AOTMiT B.59. Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: "Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)" (leczenie adjuwantowe). Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/121/AWA/121_AWA_OT.4331.32.2019_Keytruda_adjuwant_czerniak_25.07_BIP.pdf (25.11.2025).
88. Rutkowski P, Wysocki PJ, Kozak K, Nasierowska-Guttmejer A, Jeziorski A, Wysocki WM, Kalinka E, Świtaj T, Kamińska-Winciorek G, Czarnecka AM, Koseła-Paterczyk H, Cybulska-Stopa B, Szumera-Ciećkiewicz A, Zdziniecki M, Fijuth J, et al. (2025) Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne u chorych na czerniaki skóry i błon śluzowych — zalecenia ekspertów 2025. *Onkologia w Praktyce Klinicznej - Edukacja* 0(0):
89. American Cancer Society. Melanoma Skin Cancer Survival Rates. 5-Year Survival Rates for Melanoma Skin Cancer. Dostęp: https://www.cancer.org/cancer/types/melanoma-skin-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates-for-melanoma-skin-cancer-by-stage.html (25.11.2025).
90. Amaral T, Ottaviano M, Arance A, Blank C, Chiarion-Sileni V, Donia M, Dummer R, Garbe C, Gershenwald JE, Gogas H, Guckenberger M, Haanen J, Hamid O, Hauschild A, Höller C, et al. (2025) ESMO Clinical Practice Guideline. Cutaneous melanoma. *Annals of Oncology* 36(1):10–30.
91. ESMO Living Guideline. Cutaneous Melanoma. Dostęp: https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-cutaneous-melanoma (26.11.2025).
92. Czarnecka AM, Cybulska-Stopa B, Mackiewicz J, Kubiatowski T, Krzakowski M, Rutkowski P. (2025) Sekwencyjne stosowanie immunoterapii i inhibitorów BRAF/MEK u chorych na zaawansowanego czerniaka — stanowisko ekspertów. *Onkologia w Praktyce Klinicznej - Edukacja* 11(4):289–298.
93. NCCN. NCCN Guidelines. Melanoma. Version 2.2025. Dostęp: https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1492 (25.11.2025).
94. Załuska W, Książek A, Wysocki W. Medycyna Praktyczna. Interna. Rak pęcherza moczowego. Dostęp: http://www.mp.pl/social/chapter/B16.II.14.13. (25.11.2025).
95. Analiza Weryfikacyjna AOTMiT B.141.FM Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)". Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2025/076/AWA/2025%2007%2009%20OT%20AWA%20Keytruda%20BIP_REOPTR.pdf (25.11.2025).
96. Analiza Weryfikacyjna AOTMiT B.141.FM Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)". Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/111/AWA/111_AWA_OT.4331.31.2019_KEYTRUDA_%5bpembrolizumab%5d_mUC_2019.07.18_BIP.pdf (25.11.2025).
97. Analiza Weryfikacyjna AOTMiT B.141.FM Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)". Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/226/AWA/226_AWA_OT.423.1.77.2024_Keytruda_BIP_REOPTR.pdf (25.11.2025).

98. American Cancer Society. Bladder Cancer Survival Rates. 5-Year Survival Rates for Bladder Cancer. Dostęp: https://www.cancer.org/cancer/types/bladder-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html (25.11.2025).
99. Powles T, Bellmunt J, Comperat E, De Santis M, Huddart R, Loriot Y, Necchi A, Valderrama BP, Ravaud A, Shariat SF, Szabados B, Heijden MS van der, Gillessen S. (2024) ESMO Clinical Practice Guideline interim update on first-line therapy in advanced urothelial carcinoma. *Annals of Oncology* 35(6):485–490.
100. Powles T, Bellmunt J, Comperat E, De Santis M, Huddart R, Loriot Y, Necchi A, Valderrama BP, Ravaud A, Shariat SF, Szabados B, Heijden MS van der, Gillessen S. (2022) ESMO Clinical Practice Guideline. Bladder cancer. *Annals of Oncology* 33(3):244–258.
101. Wysocki P, Krzakowski M, Kwinta Ł, Kucharz J, Skoneczna I, Wiechno P. (2025) Wytyczne PTOK. Optymalizacja leczenia systemowego chorych na raka pęcherza moczowego, moczowodu i miedniczki nerkowej — stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej. *Onkologia w Praktyce Klinicznej - Edukacja* 11(3):187–204.
102. Analiza Weryfikacyjna AOTMiT B.148. Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: B.148. „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)". Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2025/032/AWA/32_AWA_OT.423.1.16.2025_Keytruda_REOPTR.pdf (25.11.2025).
103. Analiza Weryfikacyjna AOTMiT B.148. Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)". Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/074/AWA/74_AWA_OT.423.1.32.2024_Keytruda_27.06.24_BIP_REOPTR.pdf (25.11.2025).
104. American Cancer Society. Endometrial Cancer Survival Rates. 5-Year Survival Rates for Endometrial Cancer. Dostęp: https://www.cancer.org/cancer/types/endometrial-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html (25.11.2025).
105. Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL, Giornelli G, Harter P, Joly F, Lorusso D, Marth C, Makker V, Mirza MR, Ledermann JA, Colombo N. (2022) ESMO Clinical Practice Guideline. Endometrial cancer. *Annals of Oncology* 33(9):860–877.
106. Sznurkowski JJ, Bodnar L, Dańska-Bidzińska A, Marszałek A, Blecharz P, Chudecka-Głaz A, Klasa-Mazurkiewicz D, Kowalik A, Zołciak-Siwinska A, Zielinska A, Bidziński M, Sawicki W. (2025) Wytyczne PTGO. Updated Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Endometrial Carcinoma: The Polish Society of Gynecological Oncology (2025v). *Current Oncology* 32(6):340.
107. Analiza Weryfikacyjna AOTMiT B.159. Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumabum) w ramach nowego programu lekowego: „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)". Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/140/AWA/140_AWA_OT.423.1.44.2023_Keytruda_25.01.24_BIP_REOPTR.pdf (25.11.2025).
108. Analiza Weryfikacyjna AOTMiT B.159. Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumabum) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)". Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2025/033/AWA/33_OT.423.1.18.2025_Keytruda_BIP_REOPTR.pdf (25.11.2025).
109. American Cancer Society. Cervical Cancer Survival Rates. 5-Year Survival Rates for Cervical Cancer. Dostęp: https://www.cancer.org/cancer/types/cervical-cancer/detection-diagnosis-staging/survival.html (25.11.2025).
110. Cibula D, Raspollini MR, Planchamp F, Centeno C, Chargari C, Felix A, Fischerová D, Jahnn-Kuch D, Joly F, Kohler C, Lax S, Lorusso D, Mahantshetty U, Mathevet P, Naik R, et al. (2023) ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer – Update 2023*. *International Journal of Gynecological Cancer* 33(5):649–666.
111. Sznurkowski JJ, Bodnar L, Szylberg Ł, Zołciak-Siwinska A, Dańska-Bidzińska A, Klasa-Mazurkiewicz D, Rychlik A, Kowalik A, Streb J, Bidziński M, Sawicki W. (2024) Wytyczne PTGO. The Polish Society of Gynecological Oncology Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Cervical Cancer (v2024.0). *JCM* 13(15):4351.

Spis tabel i wykresów

Tabele:

Tabela 1. Zestawienie wnioskowanych wskazań dla PBR SC oraz ocen PBR IV przeprowadzonych przez AOTMiT dla wskazań obecnie refundowanych lub będących w toku procesu refundacyjnego....8
Tabela 2. Porównanie formy podskórnej i dożylnej pembrolizumabu na podstawie ChPL [8]....11
Tabela 3. Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej we wskazaniach, w ramach których refundacją objęty jest aktualnie pembrolizumab do podania dożylnego i które uwzględniają zalecenia dotyczące pembrolizumabu do podania podskórnego....19
Tabela 4. Status refundacyjny substancji czynnej pembrolizumab [1]....20
Tabela 5. Rekomendacje agencji HTA dotyczące finansowania podskórnej formy podania pembrolizumabu....21
Tabela 6. Liczba pacjentów leczonych pembrolizumabem w formie dożylnej....23
Tabela 7. Wskazania refundacyjne dla pembrolizumabu w formie dożylnej będące przedmiotem wniosku o refundację pembrolizumabu w formie podskórnej....27
Tabela 8. Dane epidemiologiczne dotyczące raka jelita grubego w Polsce (GLOBOCAN 2022) [30]....32
Tabela 9. Dane epidemiologiczne dotyczące raka jelita grubego w Polsce (KRN 2023) [31]....32
Tabela 10. Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia raka jelita grubego....34
Tabela 11. Dane epidemiologiczne dotyczące raka dróg żółciowych w Polsce (GLOBOCAN 2022) [30]....36
Tabela 12. Dane epidemiologiczne dotyczące raka dróg żółciowych w Polsce (KRN 2023) [31]....36
Tabela 13. Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia dróg żółciowych....38
Tabela 14. Dane epidemiologiczne dotyczące raka płuca w Polsce (GLOBOCAN 2022) [30]....39
Tabela 15. Dane epidemiologiczne dotyczące raka płuca w Polsce (KRN 2023) [31]....40
Tabela 16. Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia NDRP....41
Tabela 17. Dane epidemiologiczne dotyczące raka piersi w Polsce (GLOBOCAN 2022) [30]....44
Tabela 18. Dane epidemiologiczne dotyczące raka piersi w Polsce (KRN 2023) [31]....45
Tabela 19. Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia raka piersi....46
Tabela 20. Dane epidemiologiczne dotyczące raka nerki w Polsce (GLOBOCAN 2022) [30]....48
Tabela 21. Dane epidemiologiczne dotyczące raka nerki w Polsce (KRN 2023) [31]....48
Tabela 22. Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia raka nerkowokomórkowego....49
Tabela 23. Dane epidemiologiczne dotyczące raka głowy i szyi w Polsce (GLOBOCAN 2022) [30]....53
Tabela 24. Dane epidemiologiczne dotyczące raka głowy i szyi w Polsce (KRN 2023) [31]....54
Tabela 25. Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia raka głowy i szyi....56
Tabela 26. Dane epidemiologiczne dotyczące raka przełyku w Polsce (GLOBOCAN 2022) [30]....58
Tabela 27. Dane epidemiologiczne dotyczące raka przełyku w Polsce (KRN 2023) [31]....59
Tabela 28. Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia raka przełyku....60
Tabela 29. Dane epidemiologiczne dotyczące raka żołądka w Polsce (GLOBOCAN 2022) [30]....62
Tabela 30. Dane epidemiologiczne dotyczące raka żołądka w Polsce (KRN 2023) [31]....63
Tabela 31. Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia raka żołądka....63
Tabela 32. Dane epidemiologiczne dotyczące czerniaka w Polsce (GLOBOCAN 2022) [30]....65
Tabela 33. Dane epidemiologiczne dotyczące czerniaka w Polsce (KRN 2023) [31]....66
Tabela 34. Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia czerniaka....67
Tabela 35. Dane epidemiologiczne dotyczące raka urotelialnego w Polsce (GLOBOCAN 2022) [30]....71
Tabela 36. Dane epidemiologiczne dotyczące raka urotelialnego w Polsce (KRN 2023) [31]....71
Tabela 37. Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia raka urotelialnego....73
Tabela 38. Dane epidemiologiczne dotyczące raka endometrium w Polsce (GLOBOCAN 2022) [30]....76
Tabela 39. Dane epidemiologiczne dotyczące raka endometrium w Polsce (KRN 2023) [31]....76
Tabela 40. Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia raka endometrium....77
Tabela 41. Dane epidemiologiczne dotyczące raka szyjki macicy w Polsce (GLOBOCAN 2022) [30]....80

Tabela 42. Dane epidemiologiczne dotyczące raka szyjki macicy w Polsce (KRN 2023) [31] 80
Tabela 43. Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia raka szyjki macicy 81
Tabela 44. Zdarzenia niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych pembrolizumabem [8]....104
Tabela 45. Sytuacja refundacyjna (od 1.10.2026) we wskazaniach będących przedmiotem wniosku refundacyjnego dla pembrolizumabu w formie do podania podskórnego [1]....107

Wykresy:

Wykres 1. Czas podania formy podskórnej i dożylnej pembrolizumabu [8]....11
Wykres 2. Preferencje pacjentów onkologicznych dotyczące stosowanej formy podania leku 12
Wykres 3. Poziom preferencji pacjentów onkologicznych dotyczący rodzaju formy podania leku....12
Wykres 4 Preferencje raportowane w badaniu Casarini 2025 dla porównania PBR SC względem PBR IV pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym NDRP, resekcyjnym czerniakiem i resekcyjnym rakiem nerki....13
Wykres 5. Preferencja formy podania PBR w badaniu Casarini 2025 personelu medycznego zajmującego się pacjentami z wcześniej nieleczonym zaawansowanym NDRP, resekcyjnym czerniakiem i resekcyjnym rakiem nerki....13
Wykres 6. Średni czas spędzony przez pacjenta na fotelu zabiegowym, w sali zabiegowej oraz w placówce ochrony zdrowia, według grupy leczenia dla porównania PBR SC vs PBR IV[a]....14
Wykres 7. Porównanie czasu pracy personelu medycznego (proces przygotowania leku) przy stosowaniu pembrolizumabu w formie podskórnej (SC) i w formie dożylnej (IV) [12] 15
Wykres 8. Porównanie czasu pracy personelu medycznego (proces podania leku) przy stosowaniu pembrolizumabu w formie podskórnej (SC) i w formie dożylnej (IV) [12] 16
Wykres 9. Zużycie jednorazowych materiałów medycznych przy stosowaniu pembrolizumabu w formie podskórnej (SC) i w formie dożylnej (IV) [12] 17
Wykres 10. Skumulowana zmiana czasu pracy personelu medycznego i zmiana wielkości kosztów leczenia przy stosowaniu pembrolizumabu w formie podskórnej (SC) względem stosowania pembrolizumabu w formie dożylnej (IV) w USA [14]....17

Aneks A. Charakterystyka interwencji i komparatora

A.1. Pembrolizumab

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki przeciwnowotworowe, inhibitory PD-1/PDL-1 (białko programowanej śmierci komórki 1/ligand śmierci 1). Kod ATC: L01FF02 [5].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Produkt leczniczy KEYTRUDA jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T. Produkt leczniczy KEYTRUDA wzmacnia 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 [5].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Podanie dożylne

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do bladożółtego roztwór o pH 5,2 – 5,8 [5].

Podanie podskórne

Roztwór do wstrzykiwań. Przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do bladożółtego roztwór o pH 5,3 – 5,9 [5].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Czerniak:

- Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych (podanie dożylne i podskórne) i młodzieży w wieku 12 lat i starszej (podanie dożylne) z zaawansowanym (nieoperacyjnym lub z przerzutami) czerniakiem.

- Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej z czerniakiem w stopniu zaawansowania IIB, IIC lub III, po całkowitej resekcji [5].

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP):

- Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne platyny jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie kontynuowany w monoterapii jako leczenie adjuwantowe , jest wskazany do stosowania w leczeniu resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u osób dorosłych.
- Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym osób dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny.
- Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (ang. TPS, *tumour proportion score*) wynosi ≥ 50% i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej.
- Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niepłaskonabłonkowego 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.
- Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem lub nab – paklitakselem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych.
- Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS ≥ 1%, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii. U pacjentów z dodatnim wynikiem mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej, przed podaniem produktu leczniczego KEYTRUDA należy również zastosować terapię celowaną [5].

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

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwsze go rzutu nieoperacyjnego nienabłonkowatego złośliwego międzybłoniaka opłucnej u osób dorosłych [5].

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

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów (podanie dożylne i podskórne) oraz dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych (podanie

dożylne) z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ang. ASCT, *autologous stem cell transplant*), lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, gdy ASCT nie jest opcją leczenia [5].

Rak urotelialny

- Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny, jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie kontynuowane po radykalnej cystektomii jako leczenie adjuwantowe, jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych z resekcyjnym, mięśniowo naciekającym rakiem pęcherza moczowego (ang. MIBC, muscle invasive bladder cancer), które nie kwalifikują się do chemioterapii zawierającej cisplatynę.
- Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu pierwszego rzutu raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami.
- Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny.
- Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania 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 (ang. CPS, *Combined Positive Score*) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 [5].

Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi (ang. HNSCC, head and neck squamous cell carcinoma)

- Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu miejscowo zaawansowanego, resekcyjnego płaskonabłonkowego raka głowy i szyi jako leczenie neoadjuwantowe, kontynuowane jako leczenie adjuwantowe w skojarzeniu z radioterapią jednocześnie z cisplatyną lub bez cisplatyny, a następnie jako monoterapia u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1.
- Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-fluorouracylu (5 -FU) jest wskazany do stosowania 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 ≥ 1.
- Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi nawrotowego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS ≥ 50% w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu [5].

Rak nerkowokomórkowy (ang. RCC, renal cell carcinoma)

- Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z aksytynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych.
- Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z lenwatynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych.

- Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym u osób dorosłych z rakiem nerkowokomórkowym ze zwiększonym ryzykiem nawrotu po nefrektomii lub po nefrektomii i resekcji zmian przerzutowych [5].

Nowotwory z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. MSI-H, microsatellite instability high) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR, mismatch repair deficient)

Rak jelita grubego (ang. CRC, colorectal cancer)

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania u osób dorosłych z rakiem jelita grubego z MSI-H lub dMMR w następujących warunkach:

- leczenie pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami;
- leczenie nieoperacyjne go lub z przerzutami raka jelita grubego po wcześniejszym leczeniu skojarzonym opartym na pochodnych fluoropirymidyny [5].

Nowotwory inne niż rak jelita grubego

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu następujących nowotworów z MSI-H lub dMMR u osób dorosłych z:

- zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu opartym na pochodnych platyny w dowolnym zestawieniu i którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii;
- nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem żołądka, jelita cienkiego lub rakiem dróg żółciowych u pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie leczenia lub po co najmniej jednej stosowanej wcześniejszej terapii [5].

Rak przełyku

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego raka przełyku nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 [5].

Potrójnie ujemny rak piersi (ang. TNBC, triple-negative breast cancer)

- Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie kontynuowany w monoterapii jako leczenie adjuwantowe po zabiegu chirurgicznym, jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub we wczesnym stadium potrójnie ujemnym rakiem piersi, u których ryzyko nawrotu jest wysokie.

- Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany do stosowania 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 ≥ 10 i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami [5].

Rak endometrium (ang. EC, endometrial carcinoma)

- Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium u osób dorosłych, którzy kwalifikują się do leczenia układowego.
- Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z lenwatynibem 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 radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii [5].

Rak szyjki macicy

- Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioradioterapią (radioterapia wiązką zewnętrzną, z następczą brachyterapią) jest wskazany do stosowania w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy w stopniu III - IVA według klasyfikacji FIGO 2014 u osób dorosłych, u których nie stosowano wcześniej radykalnego leczenia.
- Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu, jest wskazany do stosowania w leczeniu przetrwałego, nawrotowego lub z przerzutami raka szyjki macicy u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 [5].

Gruczolakorak żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. GEJ, gastro-oesophageal junction)

- Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z trastuzumabem, chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny, jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami HER2-dodatniego gruczolakoraka żołądka lub gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1.
- Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami HER2-ujemnego gruczolakoraka żołądka lub gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 [5].

Rak dróg żółciowych (ang. BTC, biliary tract carcinoma)

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami raka dróg żółciowych u osób dorosłych [5].

Rak jajnika

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z paklitakselem, z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu jest wskazany do stosowania w leczeniu platynoopornego nabłonkowego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 i którzy otrzymali jeden lub dwa wcześniejsze ogólnoustrojowe schematy leczenia [5].

A.1.1. Pembrolizumab w postaci roztworu do wstrzykiwań (podanie podskórne)

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Leczenie musi być rozpoczynane i kontrolowane przez lekarza specjalistę z doświadczeniem w leczeniu nowotworów. Pacjenci otrzymujący pembrolizumab podawany dożylnie mogą przejść na pembrolizumab podawany podskórnie przy następnej zaplanowanej dawce. Pacjenci otrzymujący pembrolizumab podawany podskórnie mogą przejść na pembrolizumab podawany dożylnie przy następnej zaplanowanej dawce [5].

Ocena ekspresji PD-L1

Jeżeli jest to zgodne ze wskazaniem do stosowania, wybór pacjenta do leczenia produktem leczniczym KEYTRUDA na podstawie dodatniej ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, należy potwierdzić zwalidowanym testem [5].

Badanie na obecność MSI/MMR

Jeżeli jest to określone we wskazaniu do stosowania, wybór pacjenta do leczenia produktem leczniczym KEYTRUDA na podstawie statusu MSI-H/dMMR w tkance nowotworowej, należy potwierdzić za pomocą zwalidowanego testu [5].

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego KEYTRUDA roztwór do wstrzykiwań u osób dorosłych to: - 395 mg co 3 tygodnie, podawana we wstrzyknięciu podskórnym trwającym 1 minutę lub – 790 mg co 6 tygodni, podawana we wstrzyknięciu podskórnym trwającym 2 minuty [5].

Pacjentom powinno się podawać produkt leczniczy KEYTRUDA do momentu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności (oraz do maksymalnego czasu trwania leczenia, jeśli określono dla danego wskazania). Obserwowano reakcje nietypowe (tzn. początkowe przemijające zwiększenie rozmiaru guza lub pojawienie się nowych małych zmian w ciągu pierwszych kilku miesięcy z następującą redukcją wielkości guza). Zaleca się, aby stabilni klinicznie pacjenci z cechami początkowej progresji choroby kontynuowali leczenie do momentu potwierdzenia progresji [5].

W leczeniu adjuwantowym czerniaka, NDRP lub RCC, produkt leczniczy KEYTRUDA należy podawać aż do nawrotu choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub przez okres do jednego roku [5].

W neoadjuwantowym i adjuwantowym leczeniu resekcyjnego NDRP, pacjentom należy podawać w leczeniu neoadjuwantowym produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią po 4 dawki po 395 mg co 3 tygodnie lub 2 dawki po 790 mg co 6 tygodni lub do momentu stwierdzenia progresji choroby, która wyklucza radykalne leczenie chirurgiczne lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności, a następnie leczenie adjuwantowe produktem leczniczym KEYTRUDA w monoterapii, podając 13 dawek po 395 mg co 3 tygodnie lub 7 dawek po 790 mg co 6 tygodni lub aż do nawrotu choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Pacjenci, u których stwierdzono progresję choroby, która wyklucza radykalne leczenie chirurgiczne lub u których wystąpiły niemożliwe do zaakceptowania objawy toksyczności związane z przyjmowaniem produktu leczniczego KEYTRUDA stosowanego w leczeniu neoadjuwantowym w skojarzeniu z chemioterapią, nie powinni otrzymywać produktu leczniczego KEYTRUDA w monoterapii w leczeniu adjuwantowym [5].

W neoadjuwantowym i adjuwantowym leczeniu resekcyjnego, miejscowo zaawansowanego HNSCC, pacjentom należy podawać w leczeniu neoadjuwantowym produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jako 2 dawki po 395 mg co 3 tygodnie lub 1 dawkę po 790 mg lub do momentu stwierdzenia progresji choroby, która wyklucza radykalne leczenie chirurgiczne lub do czasu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności, a następnie leczenie adjuwantowe produktem leczniczym KEYTRUDA w skojarzeniu z radioterapią jednocześnie z cisplatyną lub bez cisplatyny jako 3 dawki po 395 mg co 3 tygodnie lub 2 dawki po 790 mg co 6 tygodni, a następnie leczenie produktem leczniczym KEYTRUDA w monoterapii jako 12 dawek po 395 mg co 3 tygodnie lub 6 dawek po 790 mg co 6 tygodni lub aż do nawrotu choroby lub do czasu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Pacjenci, u których stwierdzono progresję choroby, która wyklucza radykalne leczenie chirurgiczne lub u których wystąpiły niemożliwe do zaakceptowania objawy toksyczności związane z przyjmowaniem produktu leczniczego KEYTRUDA stosowanego w leczeniu neoadjuwantowym w monoterapii, nie powinni otrzymywać produktu leczniczego KEYTRUDA w skojarzeniu z radioterapią jednocześnie z cisplatyną lub bez cisplatyny w leczeniu adjuwantowym [5].

W neoadjuwantowym i adjuwantowym leczeniu TNBC, pacjentkom należy podawać w leczeniu neoadjuwantowym produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią po 8 dawek po 395

mg co 3 tygodnie lub 4 dawki po 790 mg co 6 tygodni lub do momentu stwierdzenia progresji choroby, która wyklucza radykalne leczenie chirurgiczne lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności, a następnie leczenie adjuwantowe produktem leczniczym KEYTRUDA w monoterapii, podając 9 dawek po 395 mg co 3 tygodnie lub 5 dawek po 790 mg co 6 tygodni lub aż do nawrotu choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Pacjentki, u których stwierdzono progresję choroby, która wyklucza radykalne leczenie chirurgiczne lub u których wystąpiły niemożliwe do zaakceptowania objawy toksyczności związane z przyjmowaniem produktu leczniczego KEYTRUDA stosowanego w leczeniu neoadjuwantowym w skojarzeniu z chemioterapią, nie powinny otrzymywać produktu leczniczego KEYTRUDA w monoterapii w leczeniu adjuwantowym [5].

W leczeniu miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy, pacjentkom należy podawać produkt leczniczy KEYTRUDA jednocześnie z chemioradioterapią, a następnie produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii. Produkt leczniczy KEYTRUDA może być podawany w dawce 395 mg co 3 tygodnie lub dawce 790 mg co 6 tygodni do momentu wystąpienia progresji choroby, niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub maksymalnie przez 24 miesiące [5].

Pacjenci leczeni produktem leczniczym KEYTRUDA muszą otrzymać kartę dla pacjenta oraz zostać poinformowani o ryzyku związanym z leczeniem produktem leczniczym KEYTRUDA [5].

Sposób podawania

Ważne jest, aby sprawdzić etykietę fiolki, aby upewnić się, że właściwa postać produktu leczniczego (dożylna lub podskórna) jest przygotowywana i podawana pacjentowi zgodnie z zaleceniami, aby zmniejszyć ryzyko błędów w podawaniu produktu leczniczego [5].

Produkt leczniczy KEYTRUDA roztwór do wstrzykiwań przeznaczony jest wyłącznie do stosowania podskórnego. Nie podawać produktu leczniczego KEYTRUDA roztwór do wstrzykiwań dożylnie [5]**.**

Produktu leczniczego KEYTRUDA roztwór do wstrzykiwań nie należy zastępować lub podawać z pembrolizumabem podawanym dożylnie, ponieważ mają one różne zalecane dawki i drogi podawania [5].

Produkt leczniczy KEYTRUDA roztwór do wstrzykiwań przeznaczony jest wyłącznie do podawania we wstrzyknięciu podskórnym w udo lub brzuch [5].

Przed podaniem produkt leczniczy KEYTRUDA roztwór do wstrzykiwań należy wyjąć z lodówki i pozostawić roztwór do momentu osiągnięcia temperatury pokojowej przez co najmniej 30 minut. Wstrzyknąć produkt leczniczy KEYTRUDA roztwór do wstrzykiwań w tkankę podskórną uda lub brzucha, unikając obszaru znajdującego się w odległości 5 cm od pępka. Nie wstrzykiwać pod skórę uszkodzoną, obolałą, posiniaczoną, z bliznami, łuszczącą się lub z czerwonymi plamami. Zmieniać miejsca wstrzyknięcia dla kolejnych wstrzyknięć [5].

Podczas leczenia produktem leczniczym KEYTRUDA roztwór do wstrzykiwań nie należy podawać innych produktów leczniczych przeznaczonych do stosowania podskórnego w tym samym miejscu, co produkt leczniczy KEYTRUDA roztwór do wstrzykiwań [5].

W przypadku podawania produktu leczniczego KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią podawaną dożylnie, produkt leczniczy KEYTRUDA należy podawać jako pierwszy [5].

W przypadku podawania produktu leczniczego KEYTRUDA w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny, produkt leczniczy KEYTRUDA należy podawać po podaniu enfortumabu wedotyny, jeśli jest podawany tego samego dnia [5].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Stosowanie pembrolizumabu wiąże się najczęściej z występowaniem działań niepożądanych o podłożu immunologicznym. Większość z nich, w tym reakcje o nasileniu ciężkim, ustępowała po zastosowaniu odpowiedniej terapii lub odstawieniu pembrolizumabu. Częstości występowania określono na podstawie wszystkich zgłoszonych działań niepożądanych produktu leczniczego, niezależnie od dokonanej przez badacza oceny związku przyczynowo-skutkowego [5].

Postać podskórna

Profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego KEYTRUDA roztwór do wstrzykiwań w skojarzeniu ze schematem dwulekowym chemioterapii opartej na pochodnych platyny (oceniany u 126 i 251 pacjentów leczonych odpowiednio postacią podawaną dożylnie oraz podawaną podskórnie) był na ogół zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa pembrolizumabu podawanego dożylnie w skojarzeniu z chemioterapią, z dodatkowo występującym działaniem niepożądanym w postaci reakcji w miejscu wstrzyknięcia (2,4% w grupie otrzymującej pembrolizumab podawany podskórnie), przy czym wszystkie były stopnia 1 [5].

STATUS REJESTRACYJNY

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 lipca 2015 roku. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 marca 2020 roku [5].

A.1.2. Pembrolizumab w postaci roztworu do infuzji (podanie dożylne)

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Leczenie musi być rozpoczynane i kontrolowane przez lekarza specjalistę z doświadczeniem w leczeniu nowotworów [5].

Pacjenci otrzymujący pembrolizumab podawany podskórnie mogą zmienić sposób podania na podanie dożylne następnej zaplanowanej dawki. Pacjenci otrzymujący pembrolizumab podawany dożylnie mogą zmienić na podanie podskórne następnej zaplanowanej dawki [5].

Ocena ekspresji PD -L1

Jeżeli jest to zgodne ze wskazaniem do stosowania, wybór pacjenta do leczenia produktem leczniczym KEYTRUDA na podstawie dodatniej ekspresji PD -L1 w tkance nowotworowej, należy potwierdzić zwalidowanym testem [5].

Badanie na obecność MSI/MMR

Jeżeli jest to określone we wskazaniu do stosowania, wybór pacjenta do leczenia produktem leczniczym KEYTRUDA na podstawie statusu MSI-H/dMMR w tkance nowotworowej , należy potwierdzić za pomocą zwalidowanego testu [5].

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego KEYTRUDA u osób dorosłych to 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut [5].

Zalecana dawka produktu leczniczego KEYTRUDA w monoterapii u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z klasycznym chłoniakiem Hodgkina lub pacjentów w wieku 12 lat i starszych z czerniakiem to 2 mg/kg masy ciała (mc.) (maksymalnie do 200 mg) co 3 tygodnie, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut [5].

Dane dotyczące stosowania w leczeniu skojarzonym, patrz Charakterystyki Produktów Leczniczych (ChPL) stosowanych jednocześnie produktów leczniczych [5].

Pacjentom powinno się podawać produkt leczniczy KEYTRUDA do momentu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności (oraz do maksymalnego czasu trwania leczenia, jeśli określono dla danego wskazania). Obserwowano reakcje nietypowe (tzn. początkowe przemijające zwiększenie rozmiaru guza lub pojawienie się nowych małych zmian w ciągu pierwszych kilku miesięcy z następującą redukcją wielkości guza). Zaleca się, aby stabilni

klinicznie pacjenci z cechami początkowej progresji choroby kontynuowali leczenie do momentu potwierdzenia progresji [5].

W leczeniu adjuwantowym czerniaka, NDRP lub RCC, produkt leczniczy KEYTRUDA należy podawać aż do nawrotu choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub przez okres do jednego roku [5].

W neoadjuwantowym i adjuwantowym leczeniu resekcyjnego NDRP, pacjentom należy podawać w leczeniu neoadjuwantowym produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią po 4 dawki po 200 mg co 3 tygodnie lub 2 dawki po 400 mg co 6 tygodni lub do momentu stwierdzenia progresji choroby, która wyklucza radykalne leczenie chirurgiczne lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności, a następnie leczenie adjuwantowe produktem leczniczym KEYTRUDA w monoterapii, podając 13 dawek po 200 mg co 3 tygodnie lub 7 dawek po 400 mg co 6 tygodni lub aż do nawrotu choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Pacjenci, u których stwierdzono progresję choroby, która wyklucza radykalne leczenie chirurgiczne lub u których wystąpiły niemożliwe do zaakceptowania objawy toksyczności związane z przyjmowaniem produktu leczniczego KEYTRUDA stosowanego w leczeniu neoadjuwantowym w skojarzeniu z chemioterapią, nie powinni otrzymywać produktu leczniczego KEYTRUDA w monoterapii w leczeniu adjuwantowym [5].

W neoadjuwantowym i adjuwantowym leczeniu resekcyjnego, miejscowo zaawansowanego HNSCC, pacjentom należy podawać w leczeniu neoadjuwantowym produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jako 2 dawki po 200 mg co 3 tygodnie lub 1 dawkę po 400 mg lub do momentu stwierdzenia progresji choroby, która wyklucza radykalne leczenie chirurgiczne lub do czasu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności, a następnie leczenie adjuwantowe produktem leczniczym KEYTRUDA w skojarzeniu z radioterapią jednocześnie z cisplatyną lub bez cisplatyny jako 3 dawki po 200 mg co 3 tygodnie lub 2 dawki po 400 mg co 6 tygodni, a następnie leczenie produktem leczniczym KEYT RUDA w monoterapii jako 12 dawek po 200 mg co 3 tygodnie lub 6 dawek po 400 mg co 6 tygodni lub aż do nawrotu choroby lub do czasu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Pacjenci, u których stwierdzono progresję choroby, która wyklucza radykalne leczenie chirurgiczne lub u których wystąpiły niemożliwe do zaakceptowania objawy toksyczności związane z przyjmowaniem produktu leczniczego KEYTRUDA stosowanego w leczeniu neoadjuwantowym w monoterapii, nie powinni otrzymywać produktu leczniczego KEYTRUDA w skojarzeniu z radioterapią jednocześnie z cisplatyną lub bez cisplatyny w leczeniu adjuwantowym [5].

W neoadjuwantowym i adjuwantowym leczeniu TNBC, pacjentkom należy podawać w leczeniu neoadjuwantowym produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią po 8 dawek po 200 mg co 3 tygodnie lub 4 dawki po 400 mg co 6 tygodni lub do momentu stwierdzenia progresji choroby, która wyklucza radykalne leczenie chirurgiczne lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności, a następnie leczenie adjuwantowe produktem leczniczym KEYTRUDA w monoterapii, podając 9 dawek po 200 mg co 3 tygodnie lub 5 dawek po 400 mg co 6 tygodni lub aż do nawrotu choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Pacjentki, u

których stwierdzono progresję choroby, która wyklucza radykalne leczenie chirurgiczne lub u których wystąpiły niemożliwe do zaakceptowania objawy toksyczności związane z przyjmowaniem produktu leczniczego KEYTRUDA stosowanego w leczeniu neoadjuwantowym w skojarzeniu z chemioterapią, nie powinny otrzymywać produktu leczniczego KEYTRUDA w monoterapii w leczeniu adjuwantowym [5].

W leczeniu miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy, pacjentkom należy podawać produkt leczniczy KEYTRUDA jednocześnie z chemioradioterapią, a następnie produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii. Produkt leczniczy KEYTRUDA może być podawany w dawce 200 mg co 3 tygodnie lub dawce 400 mg co 6 tygodni do momentu wystąpienia progresji choroby, niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub maksymalnie przez 24 miesiące [5].

Sposób podawania

Ważne jest, aby sprawdzić etykietę fiolki, aby upewnić się, że właściwa postać produktu leczniczego (dożylna lub podskórna) jest przygotowywana i podawana pacjentowi zgodnie z zaleceniami, aby zmniejszyć ryzyko błędów w podawaniu produktu leczniczego [5].

Produkt leczniczy KEYTRUDA koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji jest przeznaczony wyłącznie do podawania dożylnego. Produkt leczniczy KEYTRUDA koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji nie jest przeznaczony do podawania podskórnego. Produkt leczniczy KEYTRUDA koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji musi być podawany w infuzji przez 30 minut. Produktu leczniczego KEYTRUDA w postaci dożylnej nie wolno podawać we wstrzyknięciu dożylnym lub w bolusie [5].

Produktu leczniczego KEYTRUDA koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji nie należy zastępować lub podawać z pembrolizumabem podawanym podskórnie, ponieważ mają one różne zalecane dawki i drogi podawania [5].

W przypadku podawania produktu leczniczego KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią podawaną dożylnie, produkt leczniczy KEYTRUDA należy podawać jako pierwszy [5].

W przypadku podawania produktu leczniczego KEYTRUDA w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny, produkt leczniczy KEYTRUDA należy podawać po podaniu enfortumabu wedotyny, jeśli jest podawany tego samego dnia [5].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Stosowanie pembrolizumabu wiąże się najczęściej z występowaniem działań niepożądanych o podłożu immunologicznym. Większość z nich, w tym reakcje o nasileniu ciężkim, ustępowała po zastosowaniu odpowiedniej terapii lub odstawieniu pembrolizumabu. Częstości występowania określono na podstawie wszystkich zgłoszonych działań niepożądanych produktu leczniczego, niezależnie od dokonanej przez badacza oceny związku przyczynowo-skutkowego [5].

Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w monoterapii oceniano w ramach badań klinicznych w grupie 7631 pacjentów z różnymi typami nowotworów oraz przyjmujących cztery różne dawki (2 mg/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 8,5 miesiąca (zakres: od 1 dnia do 39 miesięcy), a do najczęściej występujących działań niepożądanych podczas stosowania pembrolizumabu należały: zmęczenie (31%), biegunka (22%) i nudności (20%). Większość działań niepożądanych zgłoszonych w przypadku monoterapii miała nasilenie stopni 1 lub 2. Do najcięższych działań niepożądanych należały działania niepożądane o podłożu immunologicznym i ciężkie reakcje związane z infuzją dożylną. Częstość występowania działań niepożądanych o podłożu immunologicznym w leczeniu pembrolizumabem stosowanym w monoterapii jako leczenie adjuwantowe wynosiła 37% wszystkich stopni i 9% stopni 3-5 oraz w leczeniu choroby z przerzutami wynosiła 25% wszystkich stopni i 6% stopni 3-5. W leczeniu adjuwantowym nie stwierdzono nowych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym [5].

Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią, RT lub CRT oceniono w badaniach klinicznych w grupie 6695 pacjentów z różnymi typami nowotworów, 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: nudności (51%), niedokrwistość (50%), biegunka (35%), zmęczenie (35%), zaparcia (32%), wymioty (27%), zmniejszenie liczby neutrofili (26%) i zmniejszenie łaknienia (26%). Działania niepożądane stopni 3-5 u pacjentów z NDRP występowały z częstością wynoszącą 69% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 61% w grupie stosującej tylko chemioterapię. U pacjentów z HNSCC występowały one z częstością wynoszącą 80% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem (chemioterapię lub RT z chemioterapią lub bez chemioterapii) i 79% w grupie otrzymującej chemioterapię z cetuksymabem lub RT z chemioterapią lub bez chemioterapii, u pacjentów z rakiem przełyku występowały one z częstością wynoszącą 86% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 83% w grupie stosującej tylko chemioterapię, u pacjentów z TNBC występowały one z częstością wynoszącą 80% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 77% w grupie stosującej tylko chemioterapię, u pacjentów z rakiem szyjki macicy występowały one z częstością wynoszącą 77% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem (chemioterapia z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu lub w skojarzeniu z CRT) i 71% w grupie stosującej chemioterapię z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu lub tylko CRT, u pacjentów z rakiem żołądka występowały one z częstością wynoszącą 74% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem (chemioterapia z trastuzumabem lub bez trastuzumabu) i 68% w grupie stosującej chemioterapię z trastuzumabem lub bez trastuzumabu, u pacjentów z rakiem dróg żółciowych występowały one z częstością wynoszącą 85% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 84% w grupie stosującej tylko chemioterapię, u pacjentów z EC występowały one z częstością wynoszącą 59% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 46% w grupie stosującej tylko chemioterapię, a u pacjentów ze złośliwym międzybłoniakiem opłucnej występowały one z częstością wynoszącą 44% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 30% w grupie stosującej tylko chemioterapię [5].

Tabela 44.
Zdarzenia niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych pembrolizumabem [5]

Klasyfikacja układów i narządów oraz kategoria częstości występowania	Monoterapia	Leczenie skojarzone z chemioterapią, radioterapią lub chemoradioterapią
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Często	zapalenie płuc	zapalenie płuc
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Bardzo często	Niedokrwistość	niedokrwistość, neutropenia, trombocytopenia
Często	trombocytopenia, neutropenia, limfopenia	gorączka neutropeniczna, leukopenia, limfopenia
Niezbyt często	leukopenia, immunologiczna trombocytopenia, eozynofilia	niedokrwistość hemolityczna, eozynofilia
Rzadko	niedokrwistość hemolityczna, limfohistiocytoza hemofagocytarna, wybiórcza aplazja czerwonokrwinkowa	immunologiczna trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego		
Często	reakcja związana z infuzją dożylną	reakcja związana z infuzją dożylną
Niezbyt często	Sarkoidoza	x
Rzadko	X	sarkoidoza
Częstość nieznana	odrzucenie przeszczepionego narząd litego	x
Zaburzenia endokrynologiczne		
Bardzo często	niedoczynność tarczycy	niedoczynność tarczycy
Często	nadczynność tarczycy	niedoczynność kory nadnerczy, nadczynność tarczycy, zapalenie tarczycy
Niezbyt często	niedoczynność kory nadnerczy, zapalenie przysadki mózgowej, zapalenie tarczycy	zapalenie przysadki mózgowej
Rzadko	niedoczynność przytarczyc	niedoczynność przytarczyc
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Bardzo często	zmniejszenie łaknienia	hipokaliemia, zmniejszenie łaknienia
Często	hiponatremia, hipokaliemia, hipokalcemia	hiponatremia, hipokalcemia
Niezbyt często	cukrzyca typu 1	cukrzyca typu 1
Zaburzenia psychiczne		
Bardzo często	X	bezsenność
Często	Bezsenność	x
Zaburzenia układu nerwowego		
Bardzo często	ból głowy	neuropatia obwodowa, ból głowy
Często	zawroty głowy, neuropatia obwodowa letarg, zaburzenia smaku	zawroty głowy, zaburzenia smaku
Niezbyt często	zespół miasteniczny, epilepsja	zapalenie mózgu, epilepsja, letarg

Klasyfikacja układów i narządów oraz kategoria częstości występowania	Monoterapia	Leczenie skojarzone z chemioterapią, radioterapią lub chemoradioterapią
Rzadko	zespół Guillain-Barré, zapalenie mózgu, zapalenie rdzenia kręgowego, zapalenie nerw wzrokowego, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (aseptyczne)	zespół miasteniczny, zespół Guillain-Barré, zapalenie rdzenia kręgowego, zapalenie nerwu wzrokowego, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (aseptyczne)
Zaburzenia oka		
Często	suchość oczu	suchość oczu
Niezbyt często	zapalenie błony naczyniowej oka	zapalenie błony naczyniowej oka
Rzadko	zespół Vogta-Koyanagi-Harady	x
Zaburzenia serca		
Często	zaburzenia rytmu serca (w tym migotanie przedsionków)	zaburzenia rytmu serca (w tym migotanie przedsionków)
Niezbyt często	zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie osierdzia, wysięk osierdziowy	zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie osierdzia, wysięk osierdziowy
Zaburzenia naczyniowe		
Często	nadciśnienie tętnicze	nadciśnienie tętnicze
Niezbyt często	X	zapalenie naczyń
Rzadko	zapalenie naczyń	x
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Bardzo często	duszność, kaszel	duszność, kaszel
Często	zapalenie płuc	zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit		
Bardzo często	biegunka, ból brzucha, nudności, wymioty, zaparcia	biegunka, ból brzucha, nudności, wymioty, zaparcia
Często	zapalenie jelita grubego, suchość w jamie ustnej	zapalenie jelita grubego, zapalenie żołądka, suchość w jamie ustnej
Niezbyt często	zapalenie trzustki, zapalenie żołądka, owrzodzenie przewodu pokarmowego	zapalenie trzustki, owrzodzenie przewodu pokarmowego
Rzadko	zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki, perforacja jelita cienkiego, celiakia	zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki, perforacja jelita cienkiego, celiakia
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		
Często	zapalenie wątroby	zapalenie wątroby
Rzadko	stwardniające zapalenie dróg żółciowych	stwardniające zapalenie dróg żółciowych
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Bardzo często	świąd, wysypka	wysypka, łysienie, świąd
Często	ciężkie reakcje skórne, rumień, zapalenie skóry, suchość skóry, bielactwo, wyprysk, łysienie, trądzikopodobne zapalenie skóry	ciężkie reakcje skórne, rumień, zapalenie skóry, suchość skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, wyprysk
Niezbyt często	łuszczyca, rogowacenie liszajowate, grudki, zmiana koloru włosów	łuszczyca, rogowacenie liszajowate, bielactwo grudki
Rzadko	zespół Stevensa-Johnsona, rumień guzowaty, martwica toksyczno-rozpływna naskórka	zespół Stevensa-Johnsona, rumień guzowaty, zmiana koloru włosów

Klasyfikacja układów i narządów oraz kategoria częstości występowania	Monoterapia	Leczenie skojarzone z chemioterapią, radioterapią lub chemoradioterapią
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
Bardzo często	bóle mięśniowo-szkieletowe, ból stawów	bóle mięśniowo-szkieletowe, ból stawów
Często	zapalenie mięśni, bóle kończyn, zapalenie stawów	zapalenie mięśni, bóle kończyn, zapalenie stawów
Niezbyt często	zapalenie pochewki ścięgna	zapalenie pochewki ścięgna
Rzadko	zespół Sjögrena	zespół Sjögrena
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		
Często	X	ostre uszkodzenie nerek
Niezbyt często	zapalenie nerek	zapalenie nerek, niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego
Rzadko	niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego	x
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Bardzo często	zmęczenie, astenia, obrzęk, gorączka	zmęczenie, astenia, obrzęk, gorączka
Często	objawy grypopodobne, dreszcze	objawy grypopodobne, dreszcze
Badania diagnostyczne		
Bardzo często	X	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej
Często	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności fosfataz zasadowej we krwi, hiperkalcemia, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, hiperkalcemia
Niezbyt często	zwiększenie aktywności amylazy	zwiększenie aktywności amylazy

STATUS REJESTRACYJNY

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 lipca 2015 roku. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 marca 2020 roku [5].

Aneks B. Sytuacja refundacyjna we wskazaniach będących przedmiotem wniosku refundacyjnego dla pembrolizumabu w formie do podania podskórnego

Tabela 45.
Sytuacja refundacyjna (od 1.10.2026) we wskazaniach będących przedmiotem wniosku refundacyjnego dla pembrolizumabu w formie do podania podskórnego [1]

Numer programu lekowego (data rozpoczęcia refundacji pembrolizumabu)	Nazwa programu lekowego	Wskazanie	Terapie aktualnie objęte refundacją w ramach programu lekowego
B.4 (1.03.2023)	LECZENIE CHORYCH NA RAKA JELITA GRUBEGO (ICD-10: C18 – C20)	I linia leczenia raka jelita grubego	• **pembrolizumab IV,** • niwolumab + ipilimumab
B.5 (1.10.2026)	LECZENIE CHORYCH NA RAKA WĄTROBOWOKOMÓRKOWEGO (ICD-10: C22.0) LUB RAKA DRÓG ŻÓŁCIOWYCH (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)	I linia leczenia zaawansowanego raka dróg żółciowych	• **pembrolizumab IV + CTH** • durwalumab + CTH
B.6 (1.05.2018)	LECZENIE CHORYCH NA RAKA PŁUCA (ICD-10: C34) ORAZ MIĘDZYBŁONIAKA OPŁUCNEJ (ICD-10: C45)	I linia leczenia NDRP	• **pembrolizumab IV,** • atezolizumab, • cemiplimab
B.6 (1.01.2023)	LECZENIE CHORYCH NA RAKA PŁUCA (ICD-10: C34) ORAZ MIĘDZYBŁONIAKA OPŁUCNEJ (ICD-10: C45)	I linia leczenia NDRP o typie niepłaskonabłonkowym	• **pembrolizumab IV + CTH,** • tislelizumab + CTH, • cemiplimab + CTH, • durwalumab + tremelimumab CTH
B.6 (1.01.2023)	LECZENIE CHORYCH NA RAKA PŁUCA (ICD-10: C34) ORAZ MIĘDZYBŁONIAKA OPŁUCNEJ (ICD-10: C45)	I linia leczenia NDRP o typie płaskonabłonkowym	• **pembrolizumab IV + CTH,** • cemiplimab + CTH, • durwalumab + tremelimumab + CTH, • tislelizumab + CTH, • niwolumab + ipilimumab + CTH
B.6 (1.10.2024)	LECZENIE CHORYCH NA RAKA PŁUCA (ICD-10: C34) ORAZ MIĘDZYBŁONIAKA OPŁUCNEJ (ICD-10: C45)	Leczenie neoadjuwantowe i adjuwantowe w raku płuca	• **pembrolizumab IV + CTH,** • durwalumab + CTH, • niwolumab + CTH
B.6 (1.07.2025 r.)	LECZENIE CHORYCH NA RAKA PŁUCA (ICD-10: C34) ORAZ MIĘDZYBŁONIAKA OPŁUCNEJ (ICD-10: C45)	Leczenie adjuwantowe NDRP w raku płuca	• **pembrolizumab IV,** • atezolizumab, • ozymertynib, • alektynib
B.9.FM (1.07.2023)	LECZENIE CHORYCH NA RAKA PIERSI (ICD-10: C50)	≥I linia leczenia miejscowo nawrotowego potrójnie ujemnego raka piersi	• **pembrolizumab IV + CTH,** • talazoparyb, • olaparyb, • sacytuzumab gowitekan (od II linii)

Numer programu lekowego (data rozpoczęcia refundacji pembrolizumabu)	Nazwa programu lekowego	Wskazanie	Terapie aktualnie objęte refundacją w ramach programu lekowego
B.9.FM (1.07.2023)	LECZENIE CHORYCH NA RAKA PIERSI (ICD-10: C50)	Leczenie neoadjuwantowe i adjuwantowe potrójnie ujemnego raka piersi	• **pembrolizumab IV + CTH** brak innych substancji finansowanych w niniejszym wskazaniu
B.10 (1.09.2023)	LECZENIE PACJENTÓW Z RAKIEM NERKI (ICD-10: C64)	Leczenie adjuwantowe raka nerki	• **pembrolizumab IV** brak innych substancji finansowanych w niniejszym wskazaniu
B.10 (1.10.2026)	LECZENIE PACJENTÓW Z RAKIEM NERKI (ICD-10: C64)	I linia leczenia raka nerkowokomórkowego	• **pembrolizumab IV + aksytynibem,** • niwolumab + ipilimumab, • kabozantynib, • kabozantynib + niwolumab
B.52 (1.09.2022)	LECZENIE CHORYCH Z PŁASKONABŁONKOWYM RAKIEM NARZĄDÓW GŁOWY I SZYI (ICD-10 C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32) LUB NOWOTWOREM ZŁOŚLIWYM CZĘŚCI NOSOWEJ GARDŁA (ICD-10 C11)	I linia leczenia płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi	• **pembrolizumab IV** brak innych substancji finansowanych w niniejszym wskazaniu
B.52 (w toku procesu refundacyjnego) [2]	LECZENIE CHORYCH Z PŁASKONABŁONKOWYM RAKIEM NARZĄDÓW GŁOWY I SZYI (ICD-10 C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32) LUB NOWOTWOREM ZŁOŚLIWYM CZĘŚCI NOSOWEJ GARDŁA (ICD-10 C11)	Leczenie neoadiuwantowe i adiuwantowe miejscowo zaawansowanego, resekcyjnego płaskonabłonkowego raka głowy i szyi	• Brak innych substancji finansowanych w niniejszym wskazaniu
B.58 (1.03.2023)	LECZENIE CHORYCH NA RAKA PRZEŁYKU, POŁĄCZENIA ŻOŁĄDKOWO-PRZEŁYKOWEGO I ŻOŁĄDKA (ICD-10: C15-C16)	I linia leczenia raka przełyku	• **pembrolizumab IV + CTH,** • niwolumab + CTH, • niwolumab + ipilimumab, • tislelizumab + CTH
B.58 (1.10.2026)	LECZENIE CHORYCH NA RAKA PRZEŁYKU, POŁĄCZENIA ŻOŁĄDKOWO-PRZEŁYKOWEGO I ŻOŁĄDKA (ICD-10: C15-C16)	I linia leczenia HER2-ujemnego raka żołądka i lub połączenia żołądkowo-przełykowego	• **pembrolizumab IV CTH,** • niwolumab + CTH, • tislelizumab + CTH, • zolbetuksymab + CTH
B.58 (1.10.2026)	LECZENIE CHORYCH NA RAKA PRZEŁYKU, POŁĄCZENIA ŻOŁĄDKOWO-PRZEŁYKOWEGO I ŻOŁĄDKA (ICD-10: C15-C16)	I linia leczenia HER2-dodatniego raka żołądka i lub połączenia żołądkowo-przełykowego	• **pembrolizumab IV + trastuzumab + CTH** brak innych substancji finansowanych w niniejszym wskazaniu
B.59 (1.07.2016)	LECZENIE CHORYCH NA CZERNIAKA SKÓRY LUB BŁON ŚLUZOWYCH (ICD-10: C43)	Leczenie zaawansowanego czerniaka	• **pembrolizumab IV,** • niwolumab, • niwolumab + ipilimumab, • niwolumab + relatlimab, • wemurafenib + kobimetynib, • dabrafenib + trametynib, • enkorafenib + binimetynib
B.59 (1.09.2020)	LECZENIE CHORYCH NA CZERNIAKA SKÓRY LUB BŁON ŚLUZOWYCH (ICD-10: C43)	Leczenie adjuwantowe czerniaka	• **pembrolizumab IV,** • niwolumab, • dabrafenib + trametynib
B.59 (1.10.2024)	LECZENIE CHORYCH NA CZERNIAKA SKÓRY LUB BŁON ŚLUZOWYCH (ICD-10: C43)		

Numer programu lekowego (data rozpoczęcia refundacji pembrolizumabu)	Nazwa programu lekowego	Wskazanie	Terapie aktualnie objęte refundacją w ramach programu lekowego
B.141.FM (1.07.2025)	LECZENIE PACJENTÓW Z RAKIEM UROTELIALNYM (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)	Leczenie zaawansowanego raka urotelialnego	• **pembrolizumab IV,** • enfortumab wedotyny, • erdafitynib
B.148 (1.10.2024)	LECZENIE CHORYCH NA RAKA ENDOMETRIUM (ICD-10: C54)	>I linia leczenia raka endometrium	• **pembrolizumab IV,** • dostarlimab
B.148 (30.06.2025)	LECZENIE CHORYCH NA RAKA ENDOMETRIUM (ICD-10: C54)	I linia leczenia raka endometrium	• **pembrolizumab IV + CTH,** • dostarlimab + CTH, • durwalumab + CTH
B.159 (1.04.2024)	LECZENIE CHORYCH NA RAKA SZYJKI MACICY (ICD-10: C53)	I linia leczenia nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy	• **pembrolizumab IV + CTH** brak innych substancji finansowanych w niniejszym wskazaniu
B.159 (30.06.2025)	LECZENIE CHORYCH NA RAKA SZYJKI MACICY (ICD-10: C53)	I linia leczenia nowo zdiagnozowanego miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy	• **pembrolizumab IV + CTH** brak innych substancji finansowanych w niniejszym wskazaniu