Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu zaawansowanego raka nerki

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2020

healthquest.pl

Autorzy

[redacted]

Dane kontaktowe

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

Konflikt interesów

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

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów **3**

Streszczenie **5**

1 Cel analizy **7**

2 Problem zdrowotny **9**

2.1 Definicja problemu zdrowotnego 9

2.2 Etiologia i patogeneza 9

2.3 Klasyfikacja 10

2.4 Rozpoznanie 12

2.5 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie 13

2.6 Epidemiologia i obciążenie chorobą 16

2.7 Aktualne postępowanie medyczne 20

2.8 Rekomendacje i wytyczne kliniczne 24

3 Schemat PICOS **32**

3.1 Określenie liczebności populacji docelowej 32

3.2 Interwencja 34

3.2.1 Pembrolizumab 35

3.2.2 Aksytynib 62

3.3 Komparator 66

3.3.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów 66

3.3.2 Charakterystyka komparatorów 68

3.4 Efekty zdrowotne 83

3.5 Rodzaj i jakość dowodów 84

4 Podsumowanie **86**

5 Aneks 1. Klasy zaleceń oraz poziomy wiarygodności danych **88**

6 Aneks 2. Leki znajdujące się w wykazie leków refundowanych w leczeniu I linii raka nerkowokomórkowego w programie B.10 — na dzień na 1 marca 2020 r. **89**

7 Aneks 3. Wyniki ankiety **92**

8 Aneks 4. Program lekowy **95**

Spis rysunków **101**

Spis tabel **102**

Bibliografia **104**

Wykaz skrótów i akronimów

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

pNET	nowotwory neuroendokrynne trzustki (ang. *pancreatic neuroendocrine tumours*)
PR	częściowa odpowiedz na leczenie (ang. *partial response*)
pRCC	brodawkowaty rak nerkowokomórkowy (ang. *papillary renal cell carcinoma*)
PROs	samoocena wyników leczenia przez pacjentów (ang. *patient-reported outcomes*)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RCC	rak nerkowokomórkowy (ang. *renal cell carcinoma*)
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. *randomized controlled trial*)
RSS	umowa podziału ryzyka (ang. *risk sharing scheme*)
SD	stabilna choroba (ang. *stable disease*)
STS	mięsaki tkanek miękkich (ang. s*oft tissue sarcoma*)
TK	tomografia komputerowa
TNM	guz, węzeł chłonny, przerzuty (ang. *tumor, node, metastasis*)
TTP	czas do progresji (ang. *time to progression*)
TTR	czas do odpowiedzi (ang. *median time to response*)
USG	ultrasonografia
VEGF	śródbłonkowo-naczyniowy czynnik wzrostu (ang. *vascular endothelial growth factor*),
VHL	gen von Hippel-Lindau
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*)

Streszczenie

Celem analizy jest określenie określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych pembrolizumabu (Keytruda®) w skojarzeniu z aksytynibem w leczeniu I linii pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki z komponentą jasnokomórkową z grupy o korzystnym lub pośrednim/niekorzystnym rokowaniu.

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

Według danych KRN w 2017 roku w Polsce odnotowano 5 232 nowych zachorowań (3 144 u mężczyzn i 2 088 u kobiet) na raka nerki oraz 2 464 zgonów (odpowiednio, 1 525 i 939) spowodowanych RCC. Większość zachorowań na nowotwory złośliwe nerki występuje po 55 roku życia (80%). [redacted]

Obecnie dorośli pacjenci z RCC w Polsce leczeni są w ramach programu lekowego B.10, pt. „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)". W ramach niniejszego programu w I linii leczenia stosowane są sunitynib, pazopanib i temsyrolimus.

Na podstawie danych z Uchwały w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności NFZ za 2016-2019 ustalono, że temsyrolimus jest najrzadziej stosowaną terapią w I linii leczenia jasnokomórkowego RCC w subpopulacji pacjentów z rokowaniem pośrednim/niekorzystnym w ramach programu lekowego B.10 — w 2019 roku stosowało go mniej niż 10% pacjentów. Biorąc pod uwagę bardzo mały udział w rynku oraz konieczność porównań pośrednich o niskiej wiarygodności, temsyrolimus nie będzie stanowił komparatora dla wnioskowanego leku. Uznano, że właściwym komparatorem dla terapii skojarzonej pembrolizumabu z aksytynibem we wszystkich analizowanych populacjach będzie sunitynib (komparator główny) natomiast pazopanib zostanie uwzględniony jako komparator dodatkowy. W doborze komparatorów utwierdza fakt, że niniejszy dobór gwarantuje objecie porównaniem ponad 90% rynku leków w I linii leczenia jasnokomórkowego RCC w populacji ogólnej oraz subpopulacji pacjentów z rokowaniem pośrednim/niekorzystnym wg skali IMDC, a także cały rynek leków w I linii leczenia RCC w subpopulacji pacjentów z rokowaniem korzystnym.

Leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z aksytynibem wymieniane jest w najnowszych wytycznych *National Comprehensive Cancer Network*, jako preferowane leczenie w przypadku jasnokomórkowego raka nerkowokomórkowego w IV stadium zaawansowania lub w przypadku nawrotu choroby w pierwszej linii leczenia. Również wytyczne *National Cancer Institute* wymieniają skojarzenie pembrolizumabu z aksytynibem jako zalecane leczenie pierwszej linii RCC w stadium IV.

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

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

[redacted] Populacja ogólna jak i ww. subpopulacje stanowią populację wnioskowaną będącą przedmiotem oceny HTA (ang. *health technology assessment*).

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

- (P) populację docelową, którą stanowią dorośli pacjenci z wcześniej nieleczonym zaawansowanym rakiem nerki z komponentą jasnokomórkową z grupy o korzystnym lub pośrednim/niekorzystnym rokowaniu według IMDC;
- (I) wnioskowaną interwencję, którą stanowi terapia skojarzona pembrolizumabu z aksytynibem;
- (C) komparatory, do których należy sunitynib oraz pazopanib;
- (O) efekty zdrowotne, które obejmują:
    - z zakresu skuteczności: przeżycie wolne od progresji, odpowiedź na leczenie (obiektywna odpowiedź na leczenie, całkowita i niepotwierdzona całkowita odpowiedź na leczenie, częściowa odpowiedź na leczenie, stabilna postać choroby, postępująca postać choroby),czas do uzyskania pierwszej odpowiedzi na leczenie, czas do najlepszej odpowiedzi na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie, czas do wystąpienia progresji choroby, przeżycie całkowite, jakość życia,
    - z zakresu bezpieczeństwa: zdarzenie niepożądane, poważne zdarzenie niepożądane, zgon z powodu zdarzenia niepożądanego, zgon z dowolnej przyczyny, przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego, przerwanie leczenia z powodu poważnego zdarzenia niepożądanego;
- (S) typ badań, tj.
    - w zakresie analizy skuteczności eksperymentalnej — randomizowane kontrolowane badania kliniczne,
    - w zakresie analizy skuteczności praktycznej — badania pragmatyczne z randomizacją, obserwacyjne badania kliniczne oraz badania opisowe,
    - w zakresie analizy bezpieczeństwa — kontrolowane badania kliniczne, badania pragmatyczne z randomizacją, kliniczne badania kontrolne bez randomizacji, badania jednoramienne, badania obserwacyjne lub opisowe.

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych pembrolizumabu (Keytruda®) w skojarzeniu z aksytynibem w leczeniu I linii pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki z komponentą jasnokomórkową z grupy o korzystnym lub pośrednim/niekorzystnym rokowaniu według skali IMDC (ang. *The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*).

[redacted] Populacja ogólna jak i ww. subpopulacje stanowią populację wnioskowaną będącą przedmiotem oceny HTA (ang. *health technology assessment*).

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

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

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

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

- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICOS.

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Rak nerkowokomórkowy, (RCC, ang. *renal cell carcinoma*, ICD-10: C64 – nowotwór złośliwy nerki z wyjątkiem miedniczki nerkowej) to trzeci pod względem zachorowalności nowotwór złośliwy układu narządów moczowo-płciowych. W większości przypadków rozwija się z nabłonka cewek krętych bliższych, a bardzo rzadko z innych struktur nerki [Szczeklik 2016].

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

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

Rzadsze (<1%) typy RCC obejmują raka z kanalików zbiorczych i raka rdzeniastego. Różnicowanie mięsakowate nie stanowi odrębnego typu histologicznego, ale może towarzyszyć wymienionym rodzajom RCC. Stopień złośliwości raka nerki ocenia się zgodnie z powszechnie przyjętą klasyfikacją według Fuhrman [PTOK 2013].

2.2 Etiologia i patogeneza

Przeważającą większość RCC stanowią raki sporadyczne – tylko około 5% jest uwarunkowanych genetycznie jako składnik dziedzicznych zespołów (m.in. zespołu von Hippel-Lindau, zespołu dziedzicznego brodawkowatego RCC). W przypadkach takich zachorowania występują wówczas zwykle w młodym wieku i dotyczą wielu osób w rodzinie. Przynajmniej połowa sporadycznych raków jasnokomórkowych wykazuje inaktywację supre-sorowego genu VHL (von Hippel-Lindau), co stymuluje procesy angiogenezy [Szczeklik 2016, KRN, PTOK 2013].

Najważniejszymi czynnikami etiopatogenetycznymi związanymi z trybem życia są:

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

- napromienianie miednicy [Szczeklik 2016, KRN, PTOK 2013].

2.3 Klasyfikacja

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) wyróżnia 3 główne typy histologiczne raka nerki [PTOK 2013]:

- typ jasnokomórkowy (ccRCC) stanowiący około 80-90% przypadków;
- typ brodawkowaty (pRCC) stanowiący około 10-15% przypadków i obejmujący dwa podtypy: podtyp 1 oraz podtyp 2 charakteryzujący się gorszym rokowaniem;
- typ chromofobny (chRCC) stanowiący około 4-5% przypadków.

Jasnokomórkowy RCC jest dobrze opisanym typem histologicznym. Często stwierdza się utratę chromosomu 3p i mutację genu von Hippel-Lindau (VHL) na chromosomie 3p25. Najczęściej dotyczy mężczyzn w wieku 60-70 lat. Większość ccRCC powstaje sporadycznie. Tylko 2-4% przypadków stanowiących część zespołu dziedzicznego raka. Ogólnie ccRCC ma gorsze rokowanie w porównaniu z pRCC i chRCC [EAU 2019, Zhou 2013].

Brodawkowaty RCC jest drugim najczęściej spotykanym typem RCC. Podobnie jak guz jasnokomórkowy, najczęściej dotyczy mężczyzn w wieku 60-70 lat, lecz jest mniej agresywny, z 5-letnim współczynnikiem przeżycia wynoszącym od 80% do 85%. Większość guzów występuje sporadycznie, ale niektóre mogą rozwijać się u członków rodzin z dziedzicznym pRCC. Ten typ tradycyjnie dzieli się na dwa podtypy: pRCC typu I i II, które są klinicznie i biologicznie odrębne. pRCC typu I jest związany z aktywacją mutacji linii zarodkowej MET, a pRCC typu II jest związany z aktywacją szlaku NRF2-ARE z co najmniej trzema podtypami. Brodawkowaty RCC typu I jest bardziej powszechny i ogólnie uważa się, że ma lepsze rokowanie niż pRCC typu II [EAU 2019, Zhou 2013].

Utrata chromosomów Y, 1, 2, 6, 10, 13, 17 i 21 to typowe zmiany genetyczne związane z typem chromofobnym. Rokowanie jest stosunkowo dobre, z wysokim pięcioletnim okresem przeżycia bez nawrotów. Większość przypadków pojawia się sporadycznie, podczas gdy niektóre przypadki rodzinne są związane z zespołem Birt - Hogga - Dube'a (BHD) [EAU 2019, Zhou 2013].

Pozostałe nowotwory stanowią różne rzadkie, sporadyczne i rodzinne guzy, niektóre dopiero niedawno opisane, a także grupa niesklasyfikowanych guzów [EAU 2019].

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

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

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

Tab. 1. Skala Furmana.

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

Źródło: Zhou 2013

W stosunku do raka nerki stosowana jest klasyczna klasyfikacja zaawansowania nowotworów TNM (*Tumor*, czyli guz, *Node*, czyli węzeł chłonny, *Metastasis*, czyli przerzuty) [KRN]. Obowiązująca wersja klasyfikacji TNM została przedstawiona w poniższej tabeli [PTOK 2013].

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

Cecha	Charakterystyka
T	**Guz pierwotny**
Tx	Nie można ocenić guza pierwotnego.
T0	Nie stwierdza się guza pierwotnego.
T1	Guz o największym wymiarze ≤7 cm, ograniczony do nerki.
T1a	Guz o największym wymiarze ≤4 cm, ograniczony do nerki.
T1b	Guz o największym wymiarze >4 cm, ale ≤7 cm, ograniczony do nerki.
T2	Guz o największym wymiarze >7 cm, ograniczony do nerki.
T2a	Guz o największym wymiarze >7 cm, ale ≤10 cm, ograniczony do nerki.
T2b	Guz o największym wymiarze >10 cm, ograniczony do nerki.
T3	Guz z zajęciem dużych naczyń żylnych, z przerzutami do nadnercza lub naciekający tkanki okołonerkowe, z wyjątkiem naciekania nadnercza po stronie zajętej nerki, jednocześnie nie przekracza powięzi Geroty.
T3a	Nowotwór z makroskopowo stwierdzanym zajęciem światła żyły nerkowej lub jej dopływów segmentarnych (zawierających w ścianie mięśniówkę) lub naciekający tkankę tłuszczową okołonerkową albo wnęki, ale bez przekraczania powięzi Geroty.
T3b	Nowotwór z makroskopowo stwierdzanym zajęciem światła żyły głównej dolnej poniżej przepony.
T3c	Nowotwór z makroskopowo stwierdzanym zajęciem światła żyły głównej dolnej powyżej przepony lub naciekający ścianę żyły głównej dolnej.
T4	Guz przekracza powięź Geroty (w tym naciekanie przez ciągłość nadnercza po stronie guza).
N	**Regionalne węzły chłonne**
Nx	Nie można ocenić okolicznych węzłów chłonnych.
N0	Nie stwierdza się przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych.
N1	Przerzut lub przerzuty w węźle chłonnym.

Cecha	Charakterystyka
N2	Przerzuty w więcej niż jednym węźle chłonnym.
M	**Przerzuty odległe**
M0	Nie stwierdza się przerzutów odległych
M1	Obecny przerzut odległy

Źródło: PTOK 2013

Stopnie zaawansowania klinicznego TNM raka nerkowokomórkowego przedstawiono w poniższej tabeli [PTOK 2013].

Tab. 3. Stopnie zaawansowania klinicznego TNM raka nerkowokomórkowego.

Stopień	Charakterystyka
Stopień I	T1, N0, M0
Stopień II	T2, N0, M0
Stopień III	T3, N0, M0 T1-3, N1, M0
Stopień IV	T4, każde N, M0 każde T, N2, M0 każde T, każde N, M1

Źródło: PTOK 2013

2.4 Rozpoznanie

Wiele nowotworów nerek nie powoduje objawów i ich wykrycie w badaniu palpacyjnym jest możliwe dopiero w późnym stadium choroby. Obecnie ponad połowę nowotworów nerki rozpoznaje się przypadkowo podczas badań obrazowych — ultrasonografii (USG) lub komputerowej tomografii (TK) jamy brzusznej wykonywanych z innych przyczyn. Klasyczną triadę — ból w okolicy lędźwiowej, krwiomocz i wyczuwalny palpacyjnie guz —stwierdza się rzadko (6-10%) [PTOK 2013, EAU 2019].

W badaniu fizykalnym objawy wskazujące na RCC to: wyczuwalna masa w brzuchu, powiększenie węzłów chłonnych szyjnych oraz obustronne obrzęki kończyn dolnych, które sugerują zajęcie żył [EAU 2019].

Badania laboratoryjne przydane w diagnostyce RCC to: poziom kreatyniny w osoczu, wskaźnik filtracji kłębuszkowej, morfologia, stopień sedymentacji erytrocytów, ALT, AST, poziom dehydrogenazy mleczanowej, skorygowana wartość wapnia w surowicy, koagulacja jak i badanie ogólne moczu [EAU 2019].

Rozpoznanie histopatologiczne (konieczne przed rozpoczęciem jakiegokolwiek leczenia systemowego) jest ustalane na podstawie oceny preparatu po nefrektomii lub preparatu z biopsji przezskórnej, która jest coraz częściej wykorzystywana w diagnostyce. Rośnie znaczenie biopsji gruboigłowej przy kwalifikacji do leczenia systemowego, ablacji lub w rozpoznawaniu nawrotów [PTOK 2013].

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

W 60-70% rozpoznawanych RCC, zmiana jest ograniczona do nerki. W 10-15% przypadków występują regionalne przerzuty do okolicznych węzłów chłonnych i naciekanie narządów sąsiednich np. nadnercza, a w 20-25% można zaobserwować przerzuty odległe, najczęściej do płuc, kości, mózgu lub wątroby. W rozpoznaniu RCC pomocne mogą być również badania krwi. Niedokrwistość występuje u 30-80% chorych, u 5-20% chorych we krwi występuje zwiększona aktywność enzymów wątrobowych i fosfatazy zasadowej, bez związku z obecnością przerzutów w wątrobie, natomiast u 5-15% pacjentów, w wyniku produkcji przez komórki nowotworowe substancji pobudzających osteoklasty, można zdiagnozować hiperkalcemie. Rzadko, bo u około 1-5% chorych, stwierdza się czerwienice, która spowodowana jest stałą nadmierną produkcją erytropoetyny przez komórki rakowe [Szczeklik 2016].

2.5 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Na rokowanie u chorych na RCC wpływają czynniki:

- anatomiczne (uwzględniane w ocenie stopnia zaawansowania wg systemu TNM);
- histologiczne (stopień złośliwości wg Fuhrman, podtyp raka, różnicowanie mięsakowate, martwica nowotworu oraz naciekanie układu kanalików zbiorczych);
- kliniczne (stan ogólny chorego, obecność miejscowych objawów klinicznych, wyniszczenie, niedokrwistość i liczba płytek krwi);
- molekularne (m.in. anhydraza węglanowa IX, śródbłonkowo-naczyniowy czynnik wzrostu (VEGF, ang. *vascular endothelial growth factor*), czynnik aktywowany niedotlenieniem (HIF, ang. *hypoxia inducible factor*) nie mają na razie znaczenia praktycznego) [PTOK 2013].

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

- stan sprawności poniżej 80% w skali Karnofsky'ego;
- stężenie dehydrogenazy mleczanowej powyżej 1,5 x górnej granicy normy;
- niedokrwistość;
- skorygowane stężenie wapnia powyżej 10 mg/dl;
- czas od pierwotnego rozpoznania krótszy niż 12 miesięcy [PTOK 2013].

Skorygowane stężenie wapnia oblicza się według wzoru:

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

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

- stan sprawności poniżej 80% w skali Karnofsky'ego;
- czas od rozpoznania do rozpoczęcia leczenie <1 rok;
- stężenie hemoglobiny poniżej dolnej granicy normy;
- poziom skorygowanego stężenia wapnia powyżej górnej granicy normy;
- liczba neutrofilów powyżej górnej granicy normy;
- liczba płytek powyżej górnej granicy normy [Kamzol].

W tabeli poniżej przedstawiono kategorie prognostyczne według MSKCC i IMDC [PTOK 2013].

Tab. 4. Modele prognostyczne wg MSKCC i IMDC.

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

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

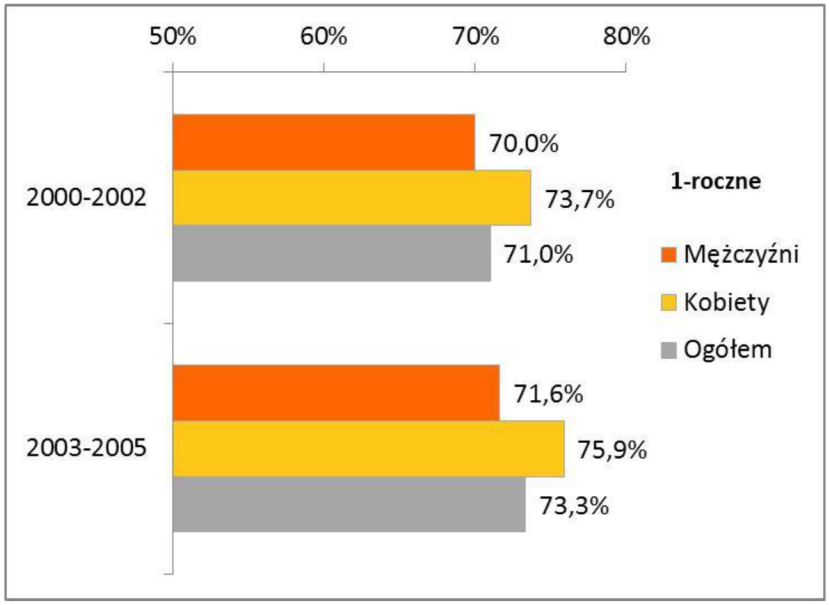
Źródło: PTOK 2013, Kamzol

W badaniu EUROCARE-4 odsetek przeżyć 5-letnich wśród chorych na RCC rozpoznanego w latach 1995–1999 wyniósł w Polsce 53,8% (dane obejmowały tylko 6% zachorowań), a średnia w krajach europejskich miała wartość 58%. W USA odsetek przeżyć 5-letnich w zależności od

stopnia zaawansowania u chorych na RCC rozpoznanego w latach 2001-2002 wyniósł: I — 80,9%; II — 73,7%; III — 53,3%; IV — 8,2% [PTOK 2013].

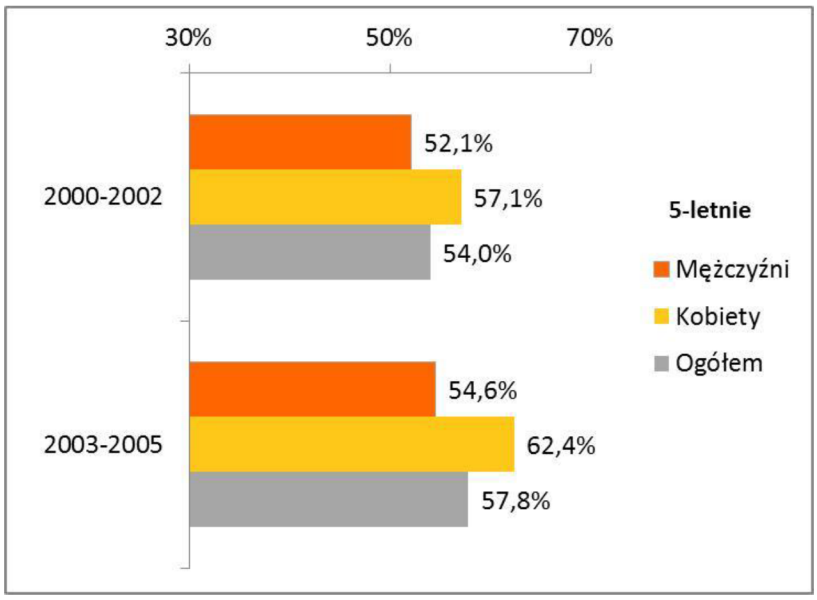
Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), wśród pacjentów, u których zdiagnozowano nowotwory nerki w latach 2000-2002 1-roczne wskaźniki przeżyć wynosiły 70,0% u mężczyzn i 73,7% u kobiet. W latach 2003-2005 wskaźnik przeżyć 1-rocznych uległ nieznacznej poprawie: wśród mężczyzn do 71,6%,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

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



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

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



2.6 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Epidemiologia

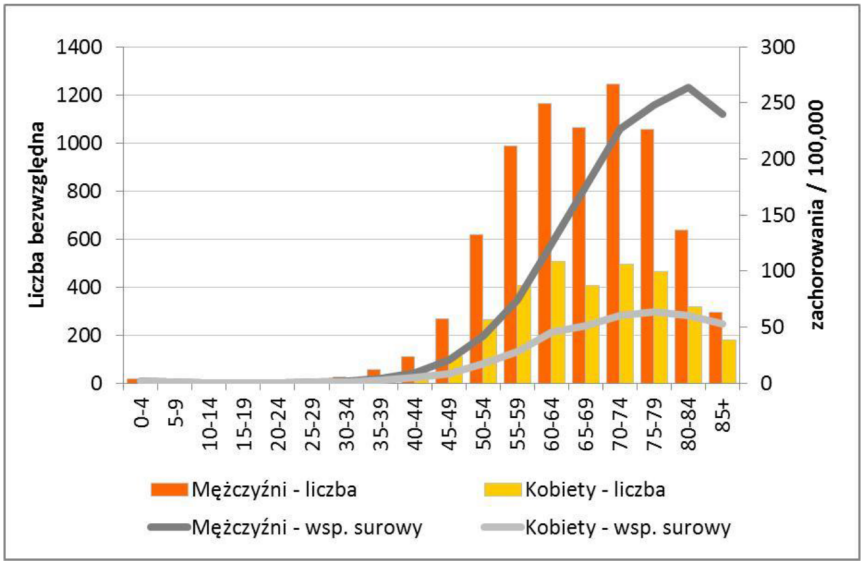
Rak nerkowokomórkowy stanowi 2-3% nowotworów złośliwych. Jego największą częstość odnotowuje się w Europie Zachodniej i w Stanach Zjednoczonych. Rak nerkowokomórkowy jest najczęstszym typem litego nowotworu (ok. 90% wszystkich nowotworów złośliwych nerki). Wśród chorych dominują mężczyźni, a szczyt zachorowań obserwuje się między 60 a 70 rokiem życia [PTOK 2013].

Przeważającą większość RCC stanowią raki sporadyczne — tylko około 5% jest uwarunkowanych genetycznie jako składnik dziedzicznych zespołów (m.in. zespołu von Hippel-Lindau, zespołu dziedzicznego brodawkowatego RCC). W przypadkach takich zachorowania występują wówczas zwykle w młodym wieku i dotyczą wielu osób w rodzinie.

Według danych KRN w 2017 roku w Polsce odnotowano 5 232 nowych zachorowań (3 144 u mężczyzn i 2 088 u kobiet) na raka nerki oraz 2 464 zgonów (odpowiednio, 1 525 i 939) spowodowanych RCC [KRN].

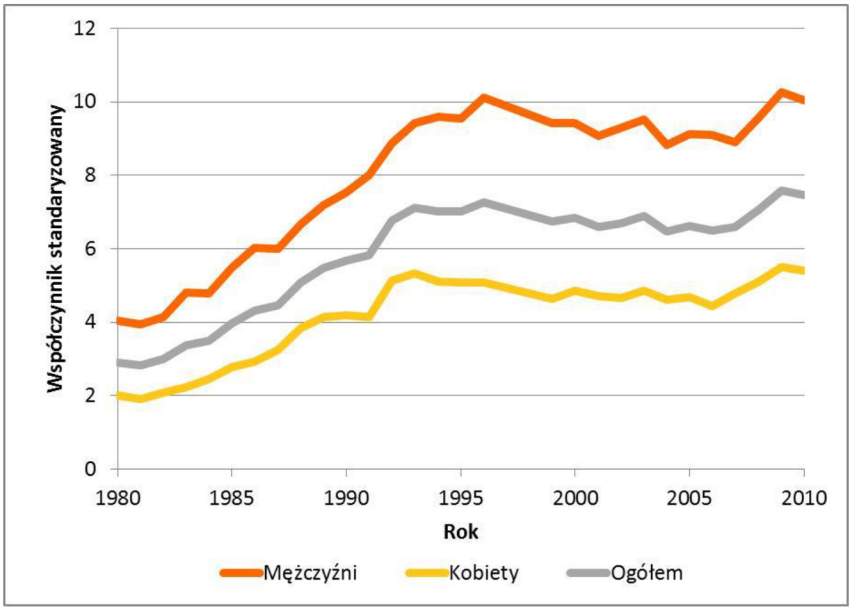
Nowotwory złośliwe nerki stanowią u mężczyzn około 4% zachorowań, u kobiet 3% zachorowań. Większość zachorowań na nowotwory złośliwe nerki występuje po 55 roku życia (80%), przy czym nowotwory nerki występują również u dzieci. Ryzyko zachorowania na raka nerki wzrasta z wiekiem, przy czym u mężczyzn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

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



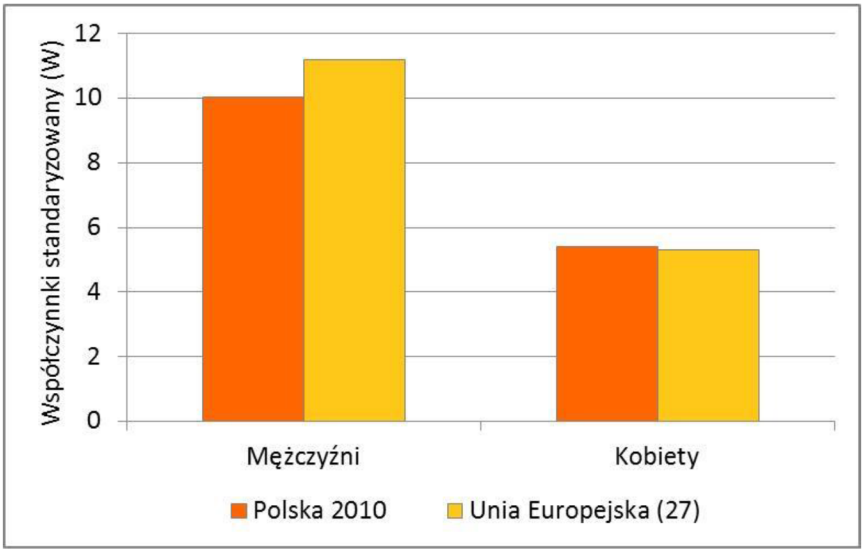
Zachorowalność na nowotwory złośliwe nerki u obu płci zwiększała się do połowy lat 90 XX. wieku, po czym nastąpiła stabilizacja zachorowalności na poziomie $10/10^5$ u mężczyzn i $10/10^5$ u kobiet [KRN] (por. Rys. 4).

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



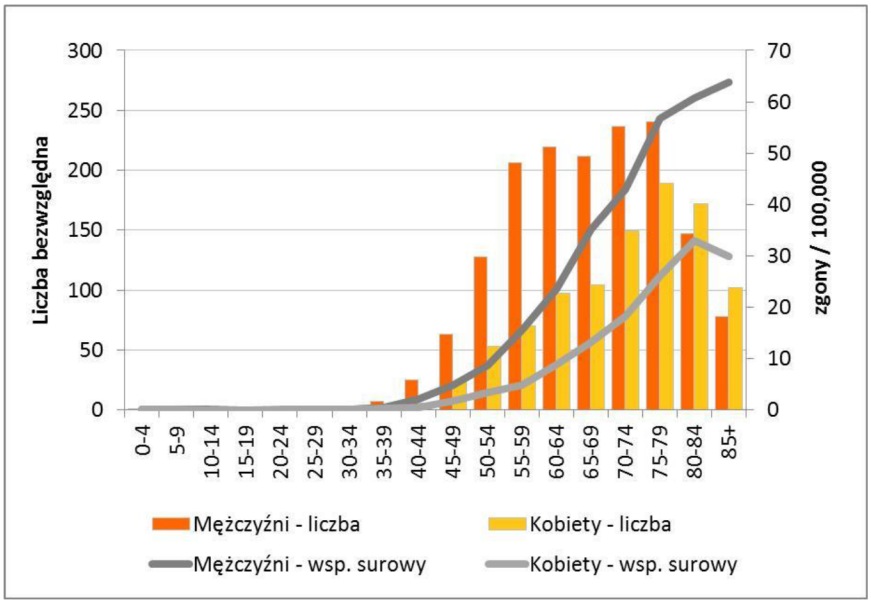
W 2010 roku w Polsce częstość zachorowań na nowotwory nerki u mężczyzn była niższa niż średnia dla krajów Unii Europejskiej (dane z 2009 roku), u kobiet pozostawała na podobnym poziomie [KRN] (por. Rys. 5).

Rys. 5. Porównanie zachorowalności na nowotwory złośliwe nerki w Polsce i w krajach Unii Europejskiej (27) [KRN].



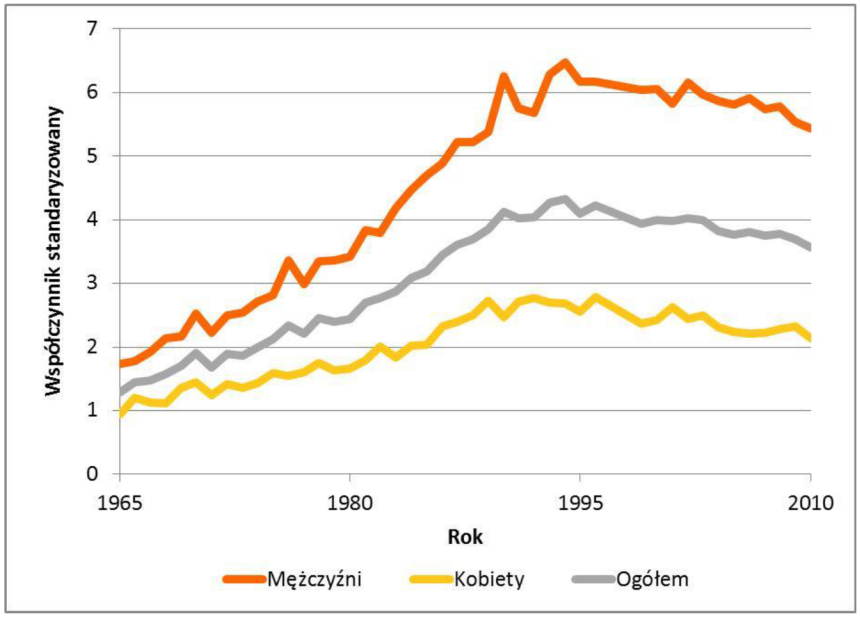
Nowotwory złośliwe nerki powodują u mężczyzn około 3% zgonów, u kobiet 2% zgonów nowotworowych. Większość zgonów z powodu nowotworów złośliwych nerki występuje po 50 roku życia (95%), przy czym około 60% zgonów u mężczyzn i 75% u kobiet odnotowano po 65 roku życia. Ryzyko zgonu z powodu tego nowotworu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

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



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

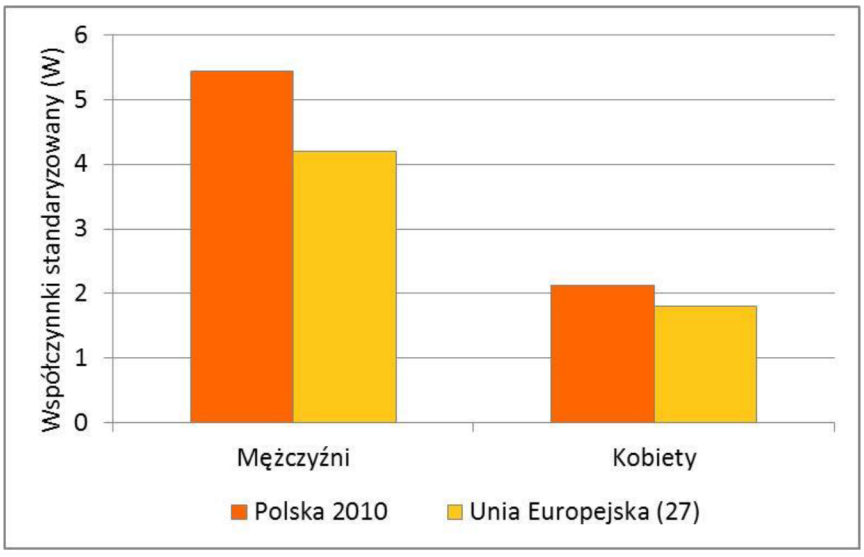
Rys. 7. Trendy umieralności na nowotwory nerki w Polsce w latach 1965-2010 [KRN].



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

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

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



Obciążenie chorobą

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

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

2.7 Aktualne postępowanie medyczne

Do metod postępowania u chorych na RCC zaliczamy:

- leczenie chirurgiczne,
- nefrektomię,
- operację nerkooszczędzającą,
- embolizację tętnicy nerkowej,
- paliatywne leczenie operacyjne (wyłącznie w określonych sytuacjach).

Leczenie chirurgiczne stanowi podstawową metodę postępowania u chorych na RCC. Tradycyjne i również współcześnie wykonywane są zabiegi usunięcia całej nerki (nefrektomie), zwłaszcza w sytuacji, gdy guz w nerce ma znaczne rozmiary. Gdy guzy nerki są niewielkie (do 7 cm średnicy), chirurg-urolog może zdecydować się na tzw. zabieg oszczędzający miąższ nerki (nefrony) i wyciąć guz (zabieg enukleacji) lub tylko część nerki z guzem (częściowa nefrektomia). Paliatywne leczenie systemowe wykorzystuje się u chorych, którzy nie kwalifikują się do radykalnej operacji. Dotychczas nie wykazano skuteczności jakiejkolwiek formy terapii uzupełniającej [PTOK 2013, KRN].

Nefrektomia jest metodą umożliwiającą wyleczenie jedynie wtedy, gdy podczas operacji zostanie usunięty cały guz. Nefrektomia radykalna polega na doszczętnym usunięciu nerki z guzem, torebką tłuszczową, blaszkami powięzi nerkowej, nadnerczem oraz regionalnymi węzłami chłonnymi. Operację przeprowadza się z dostępu przezotrzewnowego lub lędźwiowego, w zależności głownie od wielkości guza oraz możliwości szybkiego dotarcia do szypuły naczyniowej nerki. Dostęp przezotrzewnowy wybiera się zwykle, gdy czop nowotworowy dochodzi do żyły głównej dolnej lub prawego przedsionka serca. Wtedy dodatkowo wykonuje się trombektomię (tj. usuniecie czopu nowotworowego ze światła żyły), a w razie konieczności również rekonstrukcje żyły. Nefrektomię laparoskopową z dostępu lędźwiowego wykonuje się w przypadku mniejszych guzów nerki (<10 cm). W każdym przypadku usuwa się regionalne węzły chłonne, w celu określenia stopnia zaawansowania wg klasyfikacji TNM. Dla większości chorych z uogólnionym nowotworem nefrektomia ma znacznie paliatywne i wy-

magają oni zastosowania leczenia systemowego. Zabieg ten jest wskazany u chorych w dobrym stanie sprawności, kwalifikujących się do zabiegu operacyjnego. U chorych z pojedynczymi i możliwymi do wycięcia przerzutami zawsze należy rozważyć zastosowanie leczenia chirurgicznego. Takie postępowanie może u części chorych wpłynąć na poprawę rokowania [PTOK 2013].

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

Embolizacja tętnicy nerkowej jest wykonywana w RCC jako zabieg przygotowujący do nefrektomii lub jako zabieg paliatywny. Jego celem jest zahamowanie krwiomoczu, zmniejszenie masy guza oraz ograniczenie krążenia obocznego. W większości przypadków po embolizacji przejściowo występują: ból w okolicy lędźwiowej, nudności, wymioty, wzrost temperatury ciała i ciśnienia tętniczego [PTOK 2013].

Paliatywne leczenie operacyjne jest brane po uwagę, gdy doszczętne usunięcie guza jest niemożliwe, ale jego znaczny rozmiar lub masywne przerzuty do węzłów chłonnych są przyczyną powikłań ze strony innych narządów. Paliatywna nefrektomia jest także składową skojarzonego leczenia, niektórych chorych w IV stadium zaawansowania [PTOK 2013, KRN].

Klasyczna chemioterapia jest nieskuteczna u zdecydowanej większości chorych. Nie wykazano także wpływu pooperacyjnej radioterapii na ogólne przeżycie i przeżycie wolne od nawrotu choroby u chorych po nefrektomii [KRN].

Immunoterapia z zastosowaniem cytokin przez wiele lat stanowiła podstawę leczenia systemowego w zawansowanej postaci RCC (mediana czasu przeżycia całkowitego u chorych poddanych tej formie leczenia była o niespełna 4 miesiące większa w porównaniu z chorymi, u których jej nie zastosowano). Immunoterapia interferonem α powinna być stosowana jedynie u chorych z korzystnym rokowaniem według klasyfikacji MSKCC, po nefrektomii i z przerzutami ograniczonymi do płuc [PTOK 2013].

W leczeniu systemowym RCC dostępne są trzy grupy leków — inhibitory receptorowych kinaz tyrozynowych (głównie receptora dla VEGF i PDGF; sunitynib, sorafenib, pazopanib, aksytynib), inhibitory kinazy serynowo-treoninowej mTOR (temsyrolimus, ewerolimus) oraz przeciwciało monoklonalne anty-VEGF (bewacyzumab) [PTOK 2013].

W leczeniu pierwszej linii chorych o korzystnym i pośrednim rokowaniu według MSKCC można rozważyć zastosowanie sunitynibu lub pazopanibu. Bewacyzumab skojarzony z interferonem, mimo opóźnienia wystąpienia progresji, nie wpływa na wydłużenie czasu przeżycia

chorych w porównaniu z immunoterapią. Temsyrolimus jest jedynym lekiem o udowodnionej skuteczności w grupie chorych o niekorzystnym rokowaniu według MSKCC [PTOK 2013]. Tym samym finansowanie schematu pembrolizumab + aksytynib przyczyni się do znacznego zwiększenia spektrum terapeutycznego w I linii leczenia zaawansowanego raka nerki i umożliwi specjalistom w tej dziedzinie wybór terapii najkorzystniejszej dla określonego chorego.

W leczeniu chorych na zaawansowanego RCC po niepowodzeniu immunoterapii cytokinami wykorzystuje się sorafenib, pazopanib oraz aksytynib. Sekwencyjne stosowanie inhibitorów kinaz tyrozynowych innych niż aksytynib (np. sorafenib po wcześniejszym leczeniu sunitynibem) nie jest elementem standardowej praktyki klinicznej [PTOK 2013]. Podsumowanie możliwości leczenia systemowego chorych na RCC przedstawiono w Tab. 5 i na Rys. 9.

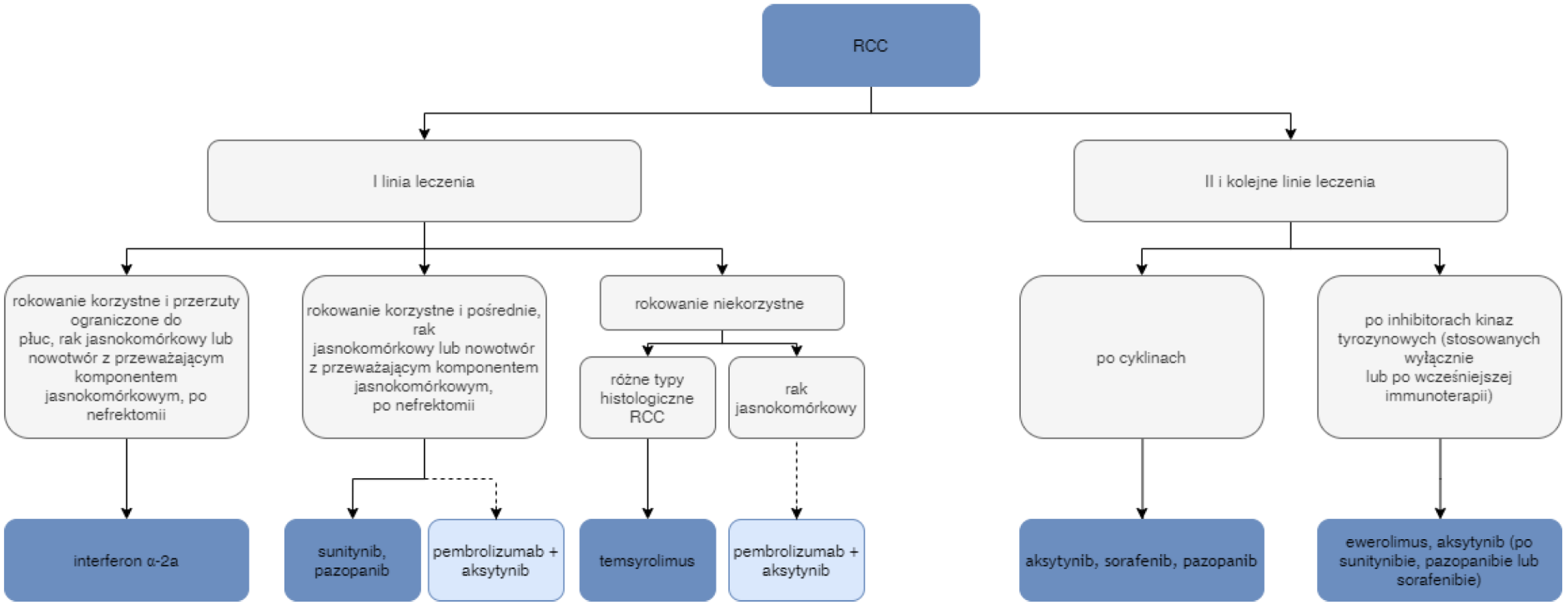
Tab. 5. Możliwości terapii systemowej RCC.

Linia leczenia	Grupa chorych	Leki
pierwsza	rokowanie korzystne i przerzuty ograniczone do płuc, rak jasnokomórkowy lub nowotwór z przeważającym komponentem jasnokomórkowym, po nefrektomii	interferon α-2a
	rokowanie korzystne i pośrednie, rak jasnokomórkowy lub nowotwór z przeważającym komponentem jasnokomórkowym, po nefrektomii	sunitynib, pazopanib
	rokowanie niekorzystne, różne typy histologiczne RCC	temsyrolimus
druga lub trzecia	po cytokinach	aksytynib, sorafenib, pazopanib
	po inhibitorach kinaz tyrozynowych (stosowanych wyłącznie lub po wcześniejszej immunoterapii)	ewerolimus, aksytynib (po sunitynibie, pazopanibie lub sorafenibie)

RCC — rak nerkowokomórkowy.

Źródło: PTOK 2013

Rys. 9. Możliwości terapii RCC wraz z przyszłym miejscem wnioskowanej terapii skojarzonej.



2.8 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono 20.04.2020 r. Przeszukano strony towarzystw naukowych i agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. Poniżej zestawiono odnalezione wytyczne i rekomendacje praktyki klinicznej dotyczące leczenia raka nerki:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) [PTOK 2013];
- *European Society for Medical Oncology* (ESMO) [ESMO 2020];
- *European Association of Urology* (EAU) [EAU 2019];
- *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) [NICE 2019];
- *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) [NCCN 2019];
- *National Cancer Institute* (NCI) [NCI 2019].

W Tab. 6 zestawiono najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych.

Tab. 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
PTOK 2013	I linia leczenia: korzystne rokowanie i przerzuty ograniczone do płuc, rak jasnokomórkowy lub nowotwór z przeważającym komponentem jasnokomórkowym po nefrektomii: • immunoterapia cytokinami (interferon α); rokowanie korzystne i pośrednie, rak jasnokomórkowy lub nowotwór z przeważającym komponentem jasnokomórkowym po nefrektomii: • można rozważyć zastosowanie sunitynibu lub pazopanibu; bewacyzumab skojarzony z interferonem, mimo opóźnienia wystąpienia progresji, nie wpływa na wydłużenie czasu przeżycia chorych w porównaniu z immunoterapią; rokowanie niekorzystne, różne typy histologiczne RCC: • temsyrolimus jest jedynym lekiem o udowodnionej skuteczności w grupie niekorzystnego rokowania. II lub III linia leczenia: po niepowodzeniu immunoterapii: • obecnie w leczeniu chorych na zaawansowanego RCC, po niepowodzeniu immunoterapii cytokinami, wykorzystuje się sorafenib, pazopanib oraz aksytynib; po niepowodzeniu terapii inhibitorami kinaz tyrozynowych: • po niepowodzeniu leczenia sunitynibem i/lub sorafenibem, ewerolimus znamiennie wydłużył czas przeżycia wolnego od progresji (zmniejszenie ryzyka względnego o 67%) w porównaniu z placebo, jednak nie odnotowano istotnego wpływu na czas przeżycia całkowitego; • drugim lekiem o udowodnionej skuteczności u chorych leczonych innymi inhibitorami kinaz tyrozynowych jest aksytynib; • sekwencyjne stosowanie inhibitorów kinaz tyrozynowych innych niż aksytynib (np. sorafenib po wcześniejszym leczeniu sunitynibem) nie jest elementem standardowej praktyki klinicznej.

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
ESMO 2020	Pierwsza linia leczenia dla pacjentów z jasnokomórkowym RCC z korzystnym rokowaniem: • leczenie standardowe: o pembrolizumab + axitinib [I, A]; • opcjonalnie: o sunitynib [I, A]; o pazopanib [I, A]; o tivozanib [II, B]. Pierwsza linia leczenia dla pacjentów z jasnokomórkowym RCC z umiarkowanym rokowaniem: • leczenie standardowe: o pembrolizumab + axitinib [I, A]; o nivolumab + ipilimumab [I, A]; • opcjonalnie: o sunitynib [I, A]; o pazopanib [I, A]; o kabozantynib [II, B]. Pierwsza linia leczenia dla pacjentów z jasnokomórkowym RCC z niekorzystnym rokowaniem: • leczenie standardowe: o pembrolizumab + axitinib [I, A]; o nivolumab + ipilimumab [I, A]; • opcjonalnie: o sunitynib [I, A]; o pazopanib [I, A]; o kabozantynib [II, B]. Druga linia leczenia dla pacjentów z jasnokomórkowym RCC leczonych wcześniej inhibitorami kinazy tyrozynowej: • leczenie standardowe: o nivolumab [I, A]; o kabozantynib [I, A]; • opcjonalnie: o aksytynib [II, B]; o everolimus [II, B]; o lenvatynib + everolimus [II, B]. Druga linia leczenia dla pacjentów z jasnokomórkowym RCC leczonych wcześniej nivolumabem + ipilumambem: • opcjonalnie: o dowolny inhibitor kinazy tyrozynowej (TKI) [IV, C]; o lenvatynib + everolimus [IV, C]. Trzecia linia leczenia dla pacjentów z jasnokomórkowym RCC leczonych wcześniej TKI w pierwszej linii oraz nivolumabem w drugiej linii: • leczenie standardowe: o kabozantynib [IV, A]; • opcjonalnie: o aksytynib [IV, B]; o everolimus [V, C].

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	Trzecia linia leczenia dla pacjentów z jasnokomórkowym RCC leczonych wcześniej TKI w pierwszej linii oraz kabozantynibem w drugiej linii: • leczenie standardowe: o nivolumab [II, B]; • opcjonalnie: o everolimus [V, C]; o aksytynib [V, C]. Trzecia linia leczenia dla pacjentów z jasnokomórkowym RCC leczonych wcześniej TKI w pierwszej oraz drugiej linii: • leczenie standardowe: o nivolumab [I, A]; o kabozantynib [I, A]; • opcjonalnie: o everolimus [V, C]. Trzecia linia leczenia dla pacjentów z jasnokomórkowym RCC leczonych wcześniej nivolumabem + ipilumabem w pierwszej linii oraz TKI w drugiej linii: • opcjonalnie: o inne TKI [V, C]; o everolimus [V, C]. Pierwsza linia leczenia systemowego niedrobnokomrókowego raka nerkowokomórkowego: • leczenie pacjentów z brodawkowatym RCC: o leczenie standardowe: ▪ sunitynib [II, B]; ▪ pazopanib [V, C]. o opcjonalnie: ▪ everolimus [II, C]; ▪ kabozantynib [IV, C]. • leczenie pacjentów z chromoforbnym RCC: o opcjonalnie: ▪ sunitynib [II, C]; ▪ pazopanib [IV, C]; ▪ everolimus [II, C]. • leczenie pacjentów z RCC cewek zbiorczych: o opcjonalnie: ▪ schematy oparte na cisplatynie [IV, C]; ▪ sunitynib [V, C]; ▪ pazopanib [V, C]. • leczenie pacjentów z sakromatoidalnym RCC: o opcjonalnie: ▪ nivolumab + ipilimumab [IV, A]; ▪ sunitynib [II, B]; ▪ pazopanib [V, C].
EAU 2019	Europejskie Stowarzyszenie Urologiczne nie rekomenduje zastosowania chemioterapii jako pierwszej linii leczenia w przypadku jasnokomórkowego raka nerkowokomórkowego z przerzutami (silne zalecenie).

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	Ipilimumab + niwolumab są zalecane wcześniej nieleczonym pacjentom z jasnokomórkowym przerzutowym RCC o umiarkowanym i niekorzystnym rokowaniu wg IMDC (silne zalecenie). Niwolumab + ipilimumab powinny być podawane w ośrodkach z doświadczeniem w immunoterapii skojarzonej i odpowiedniej opiece podtrzymującej w kontekście zespołu wielodyscyplinarnego (słabe zalecenie). Niwolumab jest zalecany po jednej lub dwóch liniach leczenia ukierunkowanych przeciwko VEGF (silne zalecenie). Monoterapia INF-α lub IL-2 w dużych dawkach nie jest zalecana jako terapia pierwszego rzutu w przerzutowym RCC (słabe zalecenie). Bewacyzumab z IFN-α nie jest zalecany wcześniej nieleczonym pacjentom z jasnokomórkowym RCC z korzystnym i umiarkowanym rokowaniem (słabe zalecenie). Sunitynib lub pazopanib są zalecane wcześniej nieleczonym pacjentom z jasnokomórkowym przerzutowym RCC o korzystnym rokowaniu wg IMDC (silne zalecenie). Kabozantynib jest zalecany wcześniej nieleczonym pacjentom z jasnokomórkowym przerzutowym RCC o umiarkowanym i niekorzystnym rokowaniu wg IMDC (słabe zalecenie). Tiwozanibu nie jest zalecany wcześniej nieleczonym pacjentom z jasnokomórkowym przerzutowym RCC (słabe zalecenie). Temsirolimus nie jest zalecany wcześniej nieleczonym pacjentom z jasnokomórkowym RCC o niekorzystnym rokowaniu (słabe zalecenie). Naczyniowy czynnik wzrostu śródbłonkowego inhibitora kinazy tyrozynowej (VEGF-TKI) jest zalecany w drugiej linii leczenia pacjentom opornym na niwolumab i ipilimumab (słabe zalecenie). Kabozantynib jest rekomendowany w przypadku jasnokomórkowego RCC po jednej lub dwóch liniach terapii ukierunkowanej przeciwko VEGF (silne zalecenie). Aksytynib, ewerolimus lub lenwatynib plus ewerolimus są zalecane pacjentom z jasnokomórkowym RCC, u których nie powiodło się leczenie ukierunkowane przeciwko VEGF, gdy niwolumab lub kabozantynib nie są bezpieczne, tolerowane lub dostępne (silne zalecenie). Sunitynib jest zalecany jako terapia pierwszego rzutu w przypadku RCC innych niż jasnokomórkowe (słabe zalecenie). Sorafenib nie jest zalecany jako leczenia pierwszego lub drugiego rzutu u pacjentów z przerzutowym RCC (słabe zalecenie). Chirurgiczna resekcja miejscowo nawracającej choroby jest zalecana, gdy możliwa jest całkowita resekcja i nie występują istotne choroby współistniejące (słabe zalecenie).
NICE 2019	Leczenie pierwszej linii: • Niwolumab + ipilimumabem są zalecane jako opcja dla osób dorosłych z nieleczonym zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym o umiarkowanym lub niekorzystnym rokowaniu wg kryteriów IMDC. • Kabozantynib jest zalecany osobom dorosłym z nieleczonym zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym o umiarkowanym lub niekorzystnym rokowaniu wg kryteriów IMDC. • Tivozanib jest zalecany jako opcja leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u dorosłych, którzy nie byli wcześniej leczeni. • Pazopanib jest zalecany jako opcja leczenia pierwszego rzutu u osób z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, które nie otrzymały wcześniej terapii cytokinami i mają status sprawności ECOG równy 0 lub 1.

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	• Sunitynib jest zalecany jako opcja leczenia pierwszego rzutu u osób z zaawansowanym i/lub przerzutowym rakiem nerki, które są odpowiednie do immunoterapii i mają status sprawności ECOG równy 0 lub 1. • Bewacyzumab, sorafenib i temsyrolimus nie są zalecane jako opcje leczenia pierwszego rzutu u osób z zaawansowanym i/lub przerzutowym rakiem nerki. Leczenie drugiej linii: • Lenwatynib + ewerolimus są zalecane jako opcja w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u dorosłych, którzy mieli wcześniej 1 terapię ukierunkowaną przeciwko VEGF, jeśli ich wynik statusu wydajności ECOG wynosi 0 lub 1. • Kabozantynib jest zalecany jako opcja leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u dorosłych po terapii ukierunkowanej przeciwko VEGF. • Everolimus jest zalecany jako opcja leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, który rozwinął się w trakcie lub po leczeniu terapią ukierunkowaną przeciwko VEGF. • Niwolumab jest zalecany jako opcja dla wcześniej leczonego zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u dorosłych. • Aksytynib jest zalecany jako opcja w leczeniu osób dorosłych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym po niepowodzeniu leczenia inhibitorem kinazy tyrozynowej pierwszego rzutu lub cytokiną. • Sorafenib i sunitynib nie są zalecane jako opcje leczenia drugiego rzutu u osób z zaawansowanym i/lub przerzutowym rakiem nerki.
NCCN 2019	Główną formą leczenia RCC jest interwencja chirurgiczna. W zależności od stopnia zaawansowania nowotworu, zakres tej operacji jest różny — od częściowej po całkowitą nefrektomię, z wycięciem pobliskich naczyń krwionośnych i limfatycznych. W przypadku jasnokomórkowego raka nerkowokomórkowego w IV stadium zaawansowania lub w przypadku nawrotu choroby w pierwszej linii leczenia zalecane są: • Dla pacjentów z korzystnym rokowaniem: o Preferowane schematy: ▪ Aksytynib + pembrolizumab (kat. 2A); ▪ Pazopanib (kat. 2A); ▪ Sunitynib (kat. 2A). o Inne rekomendowane schematy: ▪ Ipilimumab + nivolumab (kat. 2A); ▪ Kabozatynib (kat. 2B); ▪ Aksytynib + avelumab (kat. 2A). o Schematy przydatne w pewnych okolicznościach: ▪ Aktywny nadzór (kat. 2A); ▪ Aksytynib (kat. 2B); ▪ Wysokich dawek IL-2 (kat. 2A). • Dla pacjentów z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem: o Preferowane schematy: ▪ Ipilimumab + nivolumab (kat. 1); ▪ Aksytynib + pembrolizumab (kat. 1); ▪ Kabozatynib (kat. 2A).

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	○ Inne rekomendowane schematy: ▪ Pazopanib (kat. 2A); ▪ Sunitynib (kat. 2A); ▪ Aksytynib + avelumab (kat. 2A). ○ Schematy przydatne w pewnych okolicznościach: ▪ Aksytynib (kat. 2B); ▪ Wysokich dawek IL-2 (kat. 2A); ▪ Temsirolimus (kat. 2A). W kolejnych liniach leczenia: • Preferowane schematy: ○ Kabozatynib (kat. 1); ○ Nivolumab (kat. 1); ○ Ipilimumab + nivolumab (kat. 2A). • Inne rekomendowane schematy: ○ Aksytynib (kat 1); ○ Lenvatynib + everolimus (kat. 1); ○ Aksytynib + pembrolizumab (kat. 2A); ○ Everolimus (kat. 2A); ○ Pazopanib (kat. 2A); ○ Sunitynib (kat. 2A); ○ Aksytynib + avelumab (kat. 3). • Schematy przydatne w pewnych okolicznościach: ○ Bevacizumab lub leki biopodobne (kat. 2B); ○ Sorafenib (kat. 2B); ○ Wysokich dawek IL-2 dla wybranych pacjentów (kat. 2B); ○ Temsirolimus (kat. 2B). W przypadku innych niż jasnokomórkowe raków nerkowokomórkowych w IV stadium zaawansowania lub w przypadku nawrotu choroby w zalecane są: • Preferowane schematy: ○ Udział w badaniu klinicznym (kat. 2A); ○ Sunitynib (kat. 2A). • Inne rekomendowane schematy: ○ Kabozatynib (kat. 2A); ○ Everolimus (kat. 2A). • Schematy przydatne w pewnych okolicznościach: ○ Aksytynib (kat. 2A); ○ Bevacizumab lub leki biopodobne (kat. 2B); ○ Erlotynib (kat. 2A); ○ Lenvatynib + everolimus (kat. 2A); ○ Nivolumab (kat. 2A); ○ Pazopanib (kat. 2A); ○ Bevacizumab lub leki biopodobne + erlotynib dla wybranych pacjentów z zaawansowanym rakiem brodawkowatym (kat. 2A); ○ Bevacizumab lub leki biopodobne + everolimus (kat. 2A) ○ Temsirolimus (kat. 1 dla pacjentów o słabym rokowaniu, kat. 2A dla innych grup pacjentów).

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
NCI 2019	Podstawową formą leczenia jest resekcja chirurgiczna, która nawet u pacjentów z rozlokowanymi guzami odgrywa ważną rolę w zmniejszeniu objawów związanych z guzem pierwotnym lub ektopową produkcją hormonów. Ze względu na stadium zaawansowania nowotworu, stosuje się różne strategie mające na celu polepszyć stan zdrowia pacjentów. RCC w I stadium (typy T1, N0,M0): • Leczenie chirurgiczne (radykalna, prosta, częściowa nefrektomia); • Radioterapia - jako forma terapii paliatywnej w celu złagodzenia objawów u pacjentów, którzy nie mogą być poddani zabiegowi chirurgicznemu; • Embolizacja tętnic - także jako terapia paliatywna; • Badania kliniczne. RCC w II stadium (typy T2, N0, M0): • Leczenie chirurgiczne (radykalna, częściowa nefrektomia); • Nefrektomia przed lub po radioterapii; • Radioterapia - jako forma terapii paliatywnej w celu złagodzenia objawów u pacjentów; • Embolizacja tętnic - także jako terapia paliatywna; • Badania kliniczne. RCC w III stadium (typy T1/T2, N1, M0; T3, N0/N1, M0; T1-T3c, N0/1,M0): • Leczenie chirurgiczne (radykalna nefrektomia z usunięciem okolicznych naczyń krwionośnych i limfatycznych); • Przedoperacyjna embolizacja tętnic i radykalna nefrektomia; • Radioterapia - jako forma terapii paliatywnej w celu złagodzenia objawów i polepszenia jakości życia; • Embolizacja guza - jako forma terapii paliatywnej; • Paliatywna nefrektomia; • Przed- lub pooperacyjna radioterapia i radykalna nefrektomia; • Badania kliniczne z udziałem interferonu-alfa. RCC w stadium IV (typy T4,każde N, M0; każde T, każde N, M1) -Pacjenci w tym stadium maja bardzo małe szanse na wyleczenie. Leczenie pierwszej linii: • Leczenie chirurgiczne (radykalna nefrektomia dla pacjentów T4, M0); • Cytoredukcyjna nefrektomia (dla każdego T, M1 u pacjentów z korzystnym rokowaniem); • Ipilumab + nivolumab; • Pembrolizumab + aksytynib; • Kabozatynib dla pacjentów z umiarkowanym lub korzystnym rokowaniem; • Awelumab + aksytynib; • Sunitynib; • Pazopanib; • Temsirolimus; • Bevacizumab z lub bez interferonu-alfa; • Interferon-alfa; • IL-2; • Paliatywna radioterapia. Leczenie drugiej linii: • Nivolumab (u pacjentów wcześniej leczonych sunitynibem, pazopanibem, sorafenibem i/lub aksytynibem);

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	• Kabozatynib (u pacjentów wcześniej leczonych sunitynibem, pazopanibem, sorafenibem i/lub aksytynibem); • Aksytynib; • Everolimus; • Sorafenib; • Radioterapia - jako forma terapii paliatywnej w celu złagodzenia objawów u pacjentów.

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

Podsumowanie wytycznych

Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Urologii w I linii leczenia raka nerki w ramach zaleceń o wysokiej sile rekomendacji rekomendowane są [EAU 2019]:

- niwolumab+ipilimumab u chorych z ryzykiem pośrednim lub wysokim,
- oraz sunitynib lub pazopanib u chorych z korzystnymi czynnikami rokowniczymi.

Skojarzenie pembrolizumabu z aksytynibem jest zalecane przez ESMO jako leczenie I rzutu u pacjentów z wcześniej nie leczonym zaawansowanym, jasnokomórkowym rakiem nerki [poziom dowodów I, stopień zaleceń A]. ESMO podkreśla, że wnioskowana terapia skojarzona istotnie poprawia wyniki w zakresie przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) oraz przeżycia wolnego od progresji (PFS, ang. *progression-free survival*), a korzyści te występują niezależnie od grupy rokowniczej wg skali IMDC. Należy zaznaczyć, że odnalezione wytyczne ESMO są najbardziej aktualne, gdyż ich aktualizacja miałam miejsce w lutym 2020 r. Pembrolizumab z aksytynibem wymieniany jest także w amerykańskich wytycznych NCCN, jako preferowane leczenie w przypadku jasnokomórkowego raka nerkowokomórkowego w IV stadium zaawansowania lub w przypadku nawrotu choroby w pierwszej linii leczenia. Również wytyczne NCI wymieniają skojarzenie pembrolizumabu z aksytynibem jako zalecane leczenie pierwszej linii RCC w stadium IV.

Polskie wytyczne nie uwzględniają leczenia terapią skojarzoną pembrolizumabu z aksytynibem, ponieważ wytyczne te pochodzą z 2013 r., a pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem w leczeniu raka nerki został dopuszczony do obrotu przez EMA w 2019 r.

3 Schemat PICOS

3.1 Określenie liczebności populacji docelowej

Populację docelową stanowią dorosłe osoby z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym w I rzucie terapii.

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	

[redacted]

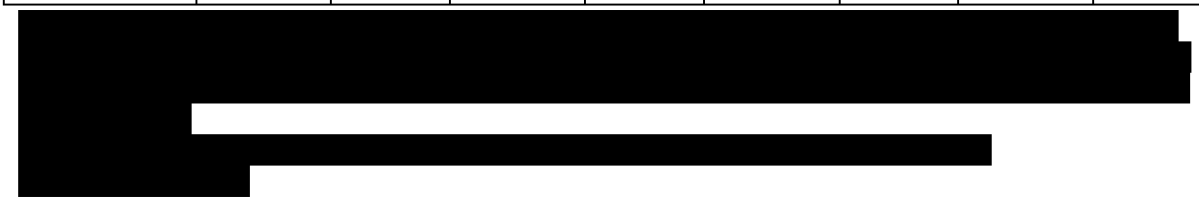
[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]								
[redacted]								
[redacted]								

[redacted]



[redacted]

[redacted]

[redacted]

3.2 Interwencja

Analizowaną interwencją jest pembrolizumab (Keytruda®) w skojarzeniu z aksytynibem w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem nerki. Aksytynib jest lekiem już refundowanym w ramach programu lekowego B.10 dot. leczenia raka nerki. Jego charakterystykę zaprezentowano osobno (por. rozdz. 3.2.1.2).

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym do obrotu została wydana w dniu 25.07.2019 r.

Pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym został zarejestrowany przez *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) w dniu 22.04.2019 r.

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu aksytynibu w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego do obrotu została wydana w dniu 03.09.2012 r.

3.2.1 Pembrolizumab

3.2.1.1Charakterystyka interwencji

W Tab. 10 przedstawiono szczegółowe dane dotyczące pembrolizumabu. Dane odnoszące się do analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) [ChPL Keytruda]. [redacted]

Tab. 10. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka — opakowanie — kod EAN	Keytruda®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, kod EAN 05901549325126 Keytruda®, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiol. proszku, kod EAN 05901549325003
Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC18
Substancja czynna	pembrolizumab
Wnioskowane wskazanie	Leczenie zaawansowanego raka nerkowokomórkowego.
Dawkowanie	Zgodne z ChPL Keytruda.
Droga podania	Wlew dożylny
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Produkt leczniczy Keytruda jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T, w stosunku do którego wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T. Produkt leczniczy Keytruda wspomaga odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zahamowanie wiązania PD-1 z PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikrośrodowisku guza.

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

Opracowano na podstawie ChPL Keytruda

3.2.1.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W Tab. 11 przestawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 11. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	**Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków: 04.09.2010 r.** **Europejska Agencja Leków: 17.07.2015 r.**
Zarejestrowane wskazania do stosowania	• w monoterapii w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych; • u osób dorosłych w monoterapii w leczeniu adjuwantowym czerniaka stopnia III z zajęciem węzłów chłonnych, po całkowitej resekcji; • w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (TPS ,ang. *tumour proportion score*) wynosi ≥50% i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej; • w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny 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; • w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem lub nabpaklitakselem w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych; • w monoterapii 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; • w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych i leczeniu brentuksymabem z wedotyną, lub pacjentów, którzy nie zostali zakwalifikowani do przeszczepienia i przeszli nieudaną terapię brentuksymabem z wedotyną; • w monoterapii w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny; • w monoterapii w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których łączny wynik pozytywny z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥10; • w monoterapii 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; • w skojarzeniu z aksytynibem w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych.
Status leku sierocego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	Keytruda jest dodatkowo monitorowany w celu umożliwienia szybkiego zidentyfikowania nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.

ChPL — charakterystyka produktu leczniczego; PD-1 — programowana śmierć komórki1; TPS — tkanka nowotworowa.

Opracowano na podstawie ChPL Keytruda

3.2.1.1.2 Przeciwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą:

- L-histydyna,
- L-histydyny chlorowodorek jednowodny,
- sacharoza,
- polisorbat80 [ChPL Keytruda].

3.2.1.1.3 Przedawkowanie

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

3.2.1.1.4 Monitorowanie stosowania technologii

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

3.2.1.1.5 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Profil bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu w monoterapii oceniano w ramach badań klinicznych w grupie 4 948 pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, po resekcji czerniaka stopnia III (leczenie adjuwantowe), niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), klasycznym chłoniakiem Hodgkina, rakiem urotelialnym lub płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi przyjmujących cztery różne dawki (2mg/kg mc. co 3tygodnie, 200 mg co 3 tygodnie lub 10 mg/kg mc. co 2 lub 3 tygodnie). Częstości występowania podane poniżej obejmują wszystkie zgłoszone działania niepożądane, niezależnie od dokonanej przez badacza oceny związku przyczynowo-skutkowego. W tej populacji pacjentów mediana czasu obserwacji wynosiła 7,3 miesiąca (zakres: od 1 dnia do 31 miesięcy), a do najczęściej występujących działań niepożądanych podczas stosowania pembrolizumabu należały: zmęczenie (34,1%), wysypka (22,7%), nudności(21,7%), biegunka (21,5%) oraz świąd (20,2%). Większość zgłaszanych działań niepożądanych w monoterapii miała nasilenie stopnia 1. lub 2. Do najcięższych działań

niepożądanych należały działania niepożądane pochodzenia immunologicznego i ciężkie reakcje związane z infuzją dożylną.

Profil bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią oceniano w badaniach klinicznych w grupie 791 pacjentów z NDRP, którzy otrzymywali pembrolizumab co 3 tygodnie w dawce wynoszącej 200 mg, 2 mg/kg mc. lub 10 mg/kg mc. Częstości występowania podane poniżej obejmują wszystkie zgłoszone działania niepożądane, niezależnie od dokonanej przez badacza oceny związku przyczynowo-skutkowego. Do najczęściej występujących działań niepożądanych w tej populacji pacjentów należały: nudności (49%), niedokrwistość (48%), zmęczenie (38%), zaparcia (34%), biegunka (31%), neutropenia (29%) i zmniejszenie łaknienia (28%). Działania niepożądane stopnia 3.-5. występowały z częstością wynoszącą 67% w grupie stosującej leczenie skojarzone pembrolizumabem i 66% w grupie stosującej tylko chemioterapię.

Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem oceniano w badaniu klinicznym z udziałem 429 pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, którzy otrzymywali pembrolizumab w dawce 200 mg co 3 tygodnie i aksytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę. Do najczęściej występujących działań niepożądanych w tej populacji pacjentów należały: biegunka (54%), nadciśnienie (45%), zmęczenie (38%), niedoczynność tarczycy (35%), zmniejszenie łaknienia (30%), erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (28%), nudności (28%), zwiększenie aktywności AlAT (27%), zwiększenie aktywności AspAT (26%), dysfonia (25%), kaszel (21%) i zaparcia (21%). Działania niepożądane stopni 3-5 występowały z częstością wynoszącą 76% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 71% w grupie stosującej sunitynib w monoterapii.

Tabelaryczne zestawienie danych

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych pembrolizumabu stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią lub innymi lekami przeciwnowotworowymi, lub zgłoszone po wprowadzeniu pembrolizumabu do obrotu. Działania niepożądane występujące w przypadku stosowania pembrolizumabu w monoterapii lub samej chemioterapii mogą wystąpić w czasie leczenia tymi produktami leczniczymi stosowanymi w skojarzeniu, nawet jeśli takie działania nie były zgłaszane w badaniach klinicznych z zastosowaniem leczenia skojarzonego. Te działania niepożądane przedstawione są zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Częstości występowania są określone następująco: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1000); bardzo rzadko (<1/10 000) oraz częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie częstości występowania, działania niepożądane przedstawiono w kolejności zmniejszającego się nasilenia.

Tab. 12. Działanie niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych pembrolizumabem.

Częstość	Monoterapia	Leczenie skojarzone z chemioterapią	Leczenie skojarzone z aksytynibem
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			
Często	zapalenie płuc	zapalenie płuc	zapalenie płuc

Częstość	Monoterapia	Leczenie skojarzone z chemioterapią	Leczenie skojarzone z aksytynibem
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Bardzo często	niedokrwistość	neutropenia, niedokrwistość, trombocytopenia	
Często	trombocytopenia, limfopenia	gorączka neutropeniczna, leukopenia, limfopenia	niedokrwistość, neutropenia, leukopenia, trombocytopenia
Niezbyt często	neutropenia, leukopenia, eozynofilia	eozynofilia	limfopenia, eozynofilia
Rzadko	immunologiczna plamica małopłytkowa, niedokrwistość hemolityczna, wybiórcza aplazja czerwonokrwinkowa, limfohistiocytoza hemofagocytarna		
Zaburzenia układu immunologicznego			
Często	reakcja związana z infuzją dożylną[a]	reakcja związana z infuzją dożylną[a]	reakcja związana z infuzją dożylną[a]
Niezbyt często	sarkoidoza		
Częstość nieznana	odrzucenie przeszczepionego narządu litego		
Zaburzenia endokrynologiczne			
Bardzo często	niedoczynność tarczycy[b]		nadczynność tarczycy, niedoczynność tarczycy[b]
Często	nadczynność tarczycy	niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy	zapalenie przysadki mózgowej[c], zapalenie tarczycy[d], niedoczynność kory nadnerczy
Niezbyt często	zapalenie przysadki mózgowej[c], zapalenie tarczycy[d], niedoczynność kory nadnerczy	zapalenie przysadki mózgowej[c], zapalenie tarczycy, niedoczynność kory nadnerczy	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Bardzo często	zmniejszenie łaknienia	zmniejszenie łaknienia	zmniejszenie łaknienia
Często	hiponatremia, hipokaliemia, hipokalcemia	hiponatremia, hipokaliemia, hipokalcemia	hipokaliemia, hiponatremia, hipokalcemia
Niezbyt często	cukrzyca typu 1[e]	cukrzyca typu 1	cukrzyca typu 1[e]
Zaburzenia psychiczne			
Często	bezsenność	bezsenność	bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego			
Bardzo często	ból głowy	zawroty głowy, neuropatia obwodowa, zaburzenia smaku, ból głowy	ból głowy, zaburzenia smaku

Częstość	Monoterapia	Leczenie skojarzone z chemioterapią	Leczenie skojarzone z aksytynibem
Często	zawroty głowy, neuropatia obwodowa, letarg, zaburzenia smaku	letarg	zawroty głowy, letarg, neuropatia obwodowa
Niezbyt często	epilepsja	epilepsja	zespół miasteniczny[g]
Rzadko	zespół Guillain-Barré[f], zespół miasteniczny[g], zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (aseptyczne), zapalenie mózgu		
Zaburzenia oka			
Często	suchość oczu	suchość oczu	suchość oczu
Niezbyt często	zapalenie błony naczyniowej oka[h]		zapalenie błony naczyniowej oka[h]
Rzadko	zespół Vogta-Koyanagi-Harady		
Zaburzenia serca			
Często	zaburzenia rytmu serca[†] (w tym migotanie przedsionków)	zaburzenia rytmu serca[†] (w tym migotanie przedsionków)	zaburzenia rytmu serca[†] (w tym migotanie przedsionków)
Niezbyt często	wysięk osierdziowy, zapalenie osierdzia	wysięk osierdziowy, zapalenie osierdzia	zapalenie mięśnia sercowego
Rzadko	zapalenie mięśnia sercowego		
Zaburzenia naczyniowe			
Bardzo często			nadciśnienie tętnicze
Często	nadciśnienie tętnicze	nadciśnienie tętnicze	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Bardzo często	duszność, kaszel	duszność, kaszel	duszność, kaszel, dysfonia
Często	zapalenie płuc[i]	zapalenie płuc[i]	zapalenie płuc[i]
Zaburzenia żołądka i jelit			
Bardzo często	biegunka, ból brzucha[j], nudności, wymioty, zaparcia	biegunka, nudności, wymioty, zaparcia, ból brzucha[j]	biegunka, ból brzucha[j], nudności, wymioty, zaparcia
Często	zapalenie jelita grubego[k], suchość w jamie ustnej	zapalenie jelita grubego[k], suchość w jamie ustnej	zapalenie jelita grubego[k], suchość w jamie ustnej
Niezbyt często	zapalenie trzustki[l]	zapalenie trzustki[l]	zapalenie trzustki[l]
Rzadko	perforacja jelita cienkiego		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
Często		zapalenie wątroby[m]	zapalenie wątroby[m]
Niezbyt często	zapalenie wątroby[m]		

Częstość	Monoterapia	Leczenie skojarzone z chemioterapią	Leczenie skojarzone z aksytynibem
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Bardzo często	wysypka[n], świąd[o]	wysypka[n], łysienie, świąd[o]	erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, wysypka[n], świąd[o]
Często	ciężkie reakcje skórne[p], rumień, bielactwo[q], suchość skóry, łysienie, wyprysk, wysypka trądzikopodobna	ciężkie reakcje skórne[p], rumień, wysypka trądzikopodobna, suchość skóry	ciężkie reakcje skórne[p], wysypka trądzikopodobna, zapalenie skóry, suchość skóry, łysienie, wyprysk, rumień
Niezbyt często	rogowacenie liszajowate[r], łuszczyca, zapalenie skóry, grudki, zmiana koloru włosów	łuszczyca, zapalenie skóry, wyprysk, zmiana koloru włosów, rogowacenie liszajowate, grudki, bielactwo[q]	zmiana koloru włosów, rogowacenie liszajowate[r], grudki, łuszczyca, bielactwo[q]
Rzadko	martwica toksyczno-rozpływna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień guzowaty		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Bardzo często	bóle mięśniowo-szkieletowe[s], ból stawów	bóle mięśniowo-szkieletowe[s], ból stawów	bóle mięśniowo-szkieletowe[s], ból stawów, bóle kończyn
Często	bóle kończyn, zapalenie mięśni[t], zapalenie stawów[u]	zapalenie mięśni[t], bóle kończyn, zapalenie stawów[u]	zapalenie mięśni[t], zapalenie stawów[u], zapalenie pochewki ścięgna[v]
Niezbyt często	zapalenie pochewki ścięgna[v]	zapalenie pochewki ścięgna[v]	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
Często		zapalenie nerek[w], ostre uszkodzenie nerek	ostre uszkodzenie nerek, zapalenie nerek[w]
Niezbyt często	zapalenie nerek[w]		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Bardzo często	zmęczenie, astenia, obrzęk[x], gorączka	zmęczenie, astenia, obrzęk[x], gorączka	zmęczenie, astenia, gorączka
Często	objawy grypopodobne, dreszcze	dreszcze, objawy grypopodobne	obrzęk[x], objawy grypopodobne, dreszcze
Badania diagnostyczne			
Bardzo często		zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
Często	zwiększenie aktywności aminotransferazy aspara-	zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginiano-	zwiększenie fosfatazy zasadowej we krwi, hi-

Częstość	Monoterapia	Leczenie skojarzone z chemioterapią	Leczenie skojarzone z aksytynibem
	ginianowej, aminotransferazy alaninowej, hiperkalcemia, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, stężenia bilirubiny we krwi, stężenia kreatyniny we krwi	wej, hiperkalcemia, zwiększenie fosfatazy zasadowej we krwi	perkalcemia, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi
Niezbyt często	zwiększenie aktywności amylazy	zwiększenie aktywności amylazy, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	zwiększenie aktywności amylazy

*Częstości występowania działań niepożądanych przedstawione w niniejszej tabeli mogą nie być w pełni związane ze stosowaniem pembrolizumabu w monoterapii, ale mogą być wywołane chorobą zasadniczą lub stosowaniem innych produktów leczniczych w skojarzeniu.
Następujące terminy oznaczają grupę powiązanych zdarzeń opisujących raczej stan kliniczny niż pojedyncze zdarzenie.
a. reakcja związana z infuzją dożylną (nadwrażliwość na lek, reakcja anafilaktyczna, reakcja rzekomoanafilaktyczna, nadwrażliwość i zespół uwalniania cytokin)
b. niedoczynność tarczycy (obrzęk śluzowaty)
c. zapalenie przysadki mózgowej (niedoczynność przysadki)
d. zapalenie tarczycy (autoimmunologiczne zapalenie tarczycy i zaburzenia czynności tarczycy)
e. cukrzyca typu 1 (cukrzycowa kwasica ketonowa)
f. zespół Guillain-Barré (neuropatia aksonalna ipolineuropatia demielinizacyjna)
g. zespół miasteniczny (miasteniarzekomoporaźna, w tym zaostrzenie)
h. zapalenie błony naczyniowej oka (zapalenie tęczówki oraz zapalenie tęczówki i ciałka rzęskowego)
i. zapalenie płuc(śródmiąższowa choroba płuc)
j. ból brzucha (dyskomfort w obrębie jamy brzusznej, ból w nadbrzuszu i ból w podbrzuszu)
k. zapalenie jelita grubego (mikroskopowe zapalenie jelita grubego, zapalenie jelit i autoimmunologiczne zapalenie jelita grubego)
l. zapalenie trzustki (autoimmunologiczne zapalenie trzustkioraz ostre zapalenie trzustki)
m.zapalenie wątroby (autoimmunologiczne zapalenie wątroby oraz polekowe uszkodzenie wątroby)
n. wysypka (wysypka rumieniowa, wysypka okołomieszkowa, wysypka uogólniona, wysypka plamista, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka grudkowa, swędząca wysypka, wysypka pęcherzykowa i wysypka w okolicy narządów płciowych)
o. świąd (pokrzywka, pokrzywka grudkowa, świąd uogólniony i świąd narządów płciowych)
p. ciężkie reakcje skórne (pęcherzowe oddzielanie się naskórka, złuszczające zapalenie skóry, rumień wielopostaciowy, wysypka złuszczająca, pęcherzyca, martwica skóry, wykwity skórne wynikające z toksyczności oraz następujące reakcje stopnia ≥ 3.: ostra gorączkowa dermatoza neutropeniczna, stłuczenie, owrzodzenie odleżynowe, łuszczycopodobne zapalenie skóry, wyprysk polekowy, żółtaczka, pemfigoid, świąd, świąd uogólniony, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka uogólniona, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka świądowa, wysypka krostkowa oraz zmiany skórne)
q. bielactwo (odbarwienie skóry, hipopigmentacja skóry i hipopigmentacja powiek)r. rogowacenie liszajowate (liszaj płaski i liszaj twardzinowy)
s. bóle mięśniowo-szkieletowe (dolegliwości mięśniowo-kostne, ból pleców, sztywność mięśni i kości, bóle mięśniowo-kostne klatki piersiowej i kręcz szyi)
t. zapalenie mięśni (ból mięśni, miopatia, polimialgia, reumatyczna i rabdomioliza)
u. zapalenie stawów (obrzęk stawów, zapalenie wielostawowe i wysięk stawowy)
v. zapalenie pochewki ścięgna (zapalenie ścięgien, zapalenie błony maziowej i bóle ścięgien)
w. zapalenie nerek (autoimmunologiczne zapalenie nerek, cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek i niewydolność nerek, ostra niewydolność nerek lub ostre uszkodzenie nerek z cechami zapalenia nerek, zespół nerczycowy)

Częstość	Monoterapia	Leczenie skojarzone z chemioterapią	Leczenie skojarzone z aksytynibem

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

Opis wybranych działań niepożądanych

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

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego

Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego

Zapalenie płuc wystąpiło u 182 (3,7%) pacjentów, w tym 2, 3, 4 lub 5 stopień nasilenia stwierdzono odpowiednio u 78 (1,6%), 48 (1,0%), 9 (0,2%) i 7 (0,1%) pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Mediana czasu do wystąpienia zapalenia płuc wynosiła 3,7 miesiąca (zakres od 2 dni do 21,3 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 1,9 miesiąca (zakres od 1 dnia do 17,2+ miesiąca). Zapalenie płuc występowało częściej u pacjentów, u których w przeszłości stosowano radioterapię klatki piersiowej (8,1%), niż u pacjentów, u których nie stosowano wcześniej radioterapii klatki piersiowej (3,3%). Zapalenie płuc było przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 75 (1,5%) pacjentów. Zapalenie płuc ustąpiło u 101 pacjentów, u 2 pacjentów pozostały następstwa.

Zapalenie płuc wystąpiło u 107 (4,9%) pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, w tym zapalenie płuc stopnia 2., 3., 4. i 5. stwierdzono odpowiednio u 39 (1,8%), 30 (1,4%), 10 (0,5%) i 9 (0,4%) pacjentów. Zapalenie płuc wystąpiło u 8,1% pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których w przeszłości stosowano radioterapię klatki piersiowej.

Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego

Zapalenie jelita grubego wystąpiło u 97 (2,0%) pacjentów, w tym 2, 3 lub 4 stopień nasilenia stwierdzono odpowiednio u 28 (0,6%), 56 (1,1%) i 3 (<0,1%) pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Mediana czasu do wystąpienia zapalenia jelita grubego wynosiła 3,8 miesiąca (zakres od 7 dni do 20,2 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 1,2 miesiąca (zakres od 1 dnia do 8,7+ miesiąca). Zapalenie jelita grubego było przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 28 (0,6%) pacjentów. Zapalenie jelita grubego ustąpiło u 75 pacjentów, u 1 pacjenta pozostały następstwa.

Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego

Zapalenie wątroby wystąpiło u 39 (0,8%) pacjentów, w tym 2, 3 lub 4 stopień nasilenia stwierdzono odpowiednio u 7 (0,1%), 26 (0,5%) i 4 (<0,1%) pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Mediana czasu do wystąpienia zapalenia wątroby wynosiła 2,8 miesiąca (zakres od 8 dni do 21,4miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 1,1 miesiąca (zakres od 1 dnia do 20,9+ miesiąca). Zapalenie wątroby było przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 14 (0,3%) pacjentów. Zapalenie wątroby ustąpiło u 27 pacjentów.

Zapalenie nerek pochodzenia immunologicznego

Zapalenie nerek wystąpiło u 17 (0,3%) pacjentów, w tym 2, 3 lub4 stopień nasilenia stwierdzono odpowiednio u 3 (0,1%), 12 (0,2%) i 1 (<0,1%) pacjentów przyjmujących pembrolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia zapalenia nerek wynosiła 5,1 miesiąca (zakres od 12 dni do 12,8miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 1,8 miesiąca (zakres od 6 dni do 10,5+ miesiąca). Zapalenie nerek było przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 7 (0,1%) pacjentów. Zapalenie nerek ustąpiło u 9 pacjentów, u 1 pacjenta pozostały następstwa. U pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny (n=488) częstość występowania zapalenia nerek wynosiła 1,4% (wszystkich stopni), w tym 0,8% stanowiły działania stopnia3., a 0,4% działania stopnia 4.

Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego

Zapalenie przysadki mózgowej wystąpiło u 32 (0,6%) pacjentów, w tym 2, 3 lub 4 stopień nasilenia stwierdzono odpowiednio u 13 (0,3%), 15 (0,3%) i 1 (<0,1%) pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Mediana czasu do wystąpienia zapalenia przysadki mózgowej wynosiła 5,3 miesiąca (zakres od 1 dnia do 17,7 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 1,7 miesiąca (zakres od 3 dni do 18,1+ miesiąca). Zapalenie przysadki mózgowej było przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 8 (0,2%) pacjentów. Zapalenie przysadki mózgowej ustąpiło u 9 pacjentów, u 7 pacjentów pozostały następstwa.

Nadczynność tarczycy wystąpiła u 197 (4,0%) pacjentów, w tym 2 lub 3 stopień nasilenia stwierdzono odpowiednio u 52 (1,1%) i 5 (0,1%) pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Mediana czasu do wystąpienia nadczynności tarczycy wynosiła 1,4 miesiąca (zakres od 1 dnia do 21,9 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 1,7 miesiąca (zakres od 4 dni do 15,5+ miesiąca). Nadczynność tarczycy była przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 3 (0,1%) pacjentów. Nadczynność tarczycy ustąpiła u 152 (77,2%) pacjentów, u 1 pacjenta pozostały następstwa.

Niedoczynność tarczycy wystąpiła u 514 (10,4%) pacjentów, w tym 2 lub 3 stopień nasilenia stwierdzono odpowiednio u 377 (7,6%) i 7 (0,1%) pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Mediana czasu do wystąpienia niedoczynności tarczycy wynosiła 3,5 miesiąca (zakres od 1 dnia do 18,9 miesiąca). Mediana czasu trwania nie została uzyskana (zakres od 2 dni do 29,9+ miesiąca). Dwóch pacjentów (< 0,1%) przerwało leczenie pembrolizumabem z powodu niedoczynności tarczycy. Niedoczynność tarczycy ustąpiła u 107 (20,8%) pacjentów, u 9 pacjentów pozostały następstwa. U pacjentów z klasycznym chłoniakiem Hodgkina (n=241) częstość występowania nadczynności tarczycy (wszystkich stopni) wynosiła 14,1%, przy czym stopień 3 wystąpił u 0,4% pacjentów. U pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi (n=609), częstość występowania niedoczynności tarczycy (wszystkich stopni) wynosiła 15,1%, przy czym stopień 3 wystąpił u 0,5% pacjentów.

Niepożądane reakcje skórne pochodzenia immunologicznego

Ciężkie reakcje skórne pochodzenia immunologicznego wystąpiły u 66 (1,3%) pacjentów, w tym reakcje stopnia 2., 3. lub 5. odpowiednio u 6 (0,1%), 48 (1,0%) i 1 (<0,1%) pacjentów otrzymujących pembrolizumab. Mediana czasu do wystąpienia ciężkich reakcji skórnych wynosiła 3,2 miesiąca (zakres od 4 dni do 19,4 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 1,6

miesiąca (zakres od 1 dnia do 16,1+ miesiąca). Ciężkie reakcje skórne były przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 5 (0,2%) pacjentów. Ciężkie reakcje skórne ustąpiły u 46 pacjentów.

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

Powikłania po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych w klasycznym chłoniaku Hodgkina

Spośród 23 pacjentów z klasycznym chłoniakiem Hodgkina, którzy przeszli do etapu allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT, ang. *Haematopoietic Stem Cell Transplant*) po terapii pembrolizumabem, u 6 (26%) rozwinęła się choroba „przeszczep przeciw gospodarzowi", która w jednym przypadku miała skutek śmiertelny, a u 2 pacjentów (9%), po kondycjonowaniu o zmniejszonej intensywności, wystąpiła ciężka choroba zrostowa żył wątrobowych; w przypadku jednego pacjenta ze skutkiem śmiertelnym. Mediana okresu obserwacji dla 23 pacjentów po allogenicznym HSCT wynosiła 5,1 miesięcy (zakres 0-26,2 miesięcy).

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych

U pacjentów leczonych pembrolizumabem w monoterapii zmianę wyjściowych wyników badań laboratoryjnych na nieprawidłowe wyniki stopnia 3. lub 4. odnotowano u następującego odsetka pacjentów: 10,8% — zmniejszenie liczby limfocytów, 7,6% — zmniejszenie stężenia sodu, 6,5% — zmniejszenie stężenia hemoglobiny, 5,2% — zmniejszenie stężenia fosforanów, 5,2% — zwiększenie stężenia glukozy, 2,9% — zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, 2,6% — zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, 2,3% — zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, 2% — zmniejszenie stężenia potasu, 1,8% — zwiększenie stężenia bilirubiny, 1,6% — zwiększenie stężenia potasu, 1,5% — zmniejszenie stężenia albumin, 1,5% — zwiększenie stężenia wapnia, 1,4% — zwiększenie stężenia kreatyniny, 1,4% — zmniejszenie liczby płytek krwi, 1,4% — zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych, 1,2% — zmniejszenie stężenia wapnia, 0,8% — zwiększenie stężenia magnezu, 0,6% — zmniejszenie liczby leukocytów, 0,5% — zmniejszenie stężenia glukozy, 0,2% — zmniejszenie stężenia magnezu, 0,2% — zwiększenie stężenia sodu.

U pacjentów leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią zmianę wyjściowych wyników badań laboratoryjnych na nieprawidłowe wyniki stopnia 3. lub 4. odnotowano u następującego odsetka pacjentów: 23,8% — zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych, 20,2% — zmniejszenie liczby limfocytów, 16,2% — zmniejszenie stężenia hemoglobiny, 14,6% — zmniejszenie liczby leukocytów, 10,3% — zmniejszenie liczby płytek krwi, 7,9% — zwiększenie stężenia glukozy, 7,8% — zmniejszenie stężenia fosforanów, 7,4% — zmniejszenie stężenia sodu, 4,6% — zmniejszenie stężenia potasu, 3,7% — zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, 3,6% — zwiększenie stężenia kreatyniny, 3,5% — zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, 2,9% — zmniejszenie stężenia wapnia, 2,6% — zwiększenie stężenia potasu, 2,5% — zmniejszenie stężenia albumin, 1,7% — zwiększenie stężenia wapnia, 1,2% — zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, 0,9% — zmniejszenie stężenia glukozy, 0,7% — zwiększenie stężenia bilirubiny, 0,1% — zwiększenie stężenia sodu.

Immunogenność

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

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w monoterapii w dawce 2mg/kg mc. podawanej co 3 tygodnie oceniano u 154 dzieci i młodzieży z zaawansowanym czerniakiem, chłoniakiem lub z zaawansowanym, nawrotowym lub opornym na leczenie guzem litym z ekspresją PD-L1 w badaniu fazy I/II KEYNOTE-051. Profil bezpieczeństwa u tych pacjentów był na ogół zbliżony do profilu obserwowanego u dorosłych leczonych pembrolizumabem. Do najczęściej występujących działań niepożądanych (zgłaszanych u co najmniej 20% dzieci i młodzieży) należały gorączka (31%), wymioty (26%), ból głowy (22%), bóle brzucha (21%), niedokrwistość (21%) i zaparcia (20%). Większość zgłaszanych działań niepożądanych w monoterapii miała nasilenie stopnia 1. lub 2. U sześćdziesięciu dziewięciu (44,8%) pacjentów wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane stopnia 3. do 5., przy czym u 6 (3,9%) pacjentów odnotowano co najmniej jedno działanie niepożądane, które doprowadziło do zgonu. Częstości występowania obejmują wszystkie zgłaszane działania niepożądane produktu leczniczego, niezależnie od dokonanej przez badacza oceny związku przyczynowo-skutkowego.

3.2.1.1.6 Kompetencje personelu

Leczenie powinno być rozpoczynane i kontrolowane przez lekarza specjalistę z doświadczeniem w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. Ponieważ wnioskowana jest refundacja leku w ramach programu lekowego, leczenie powinno być prowadzone w wybranych jednostkach specjalistycznych realizujących dany program.

Przygotowywanie i podawanie

- przed rekonstytucją fiolkę z liofilizowanym proszkiem można przechowywać poza lodówką (w temperaturze 25°C lub poniżej) maksymalnie przez 24 godziny;
- zachowując zasady aseptyki dodać 2,3 ml wody do wstrzykiwań, aby otrzymać roztwór produktu leczniczego Keytruda 25 mg/ml (pH 5,2-5,8). Każda fiolka zawiera nadmiar 10 mg proszku (0,4 ml), aby zapewnić pobranie 50 mg produktu Keytruda z fiolki. Po rekonstytucji, 1 ml koncentratu zawiera 25 mg pembrolizumabu;
- aby uniknąć pienienia strumień wody należy kierować na ścianę fiolki, a nie bezpośrednio na liofilizowany proszek;
- powoli obracać fiolkę w celu ułatwienia rekonstytucji liofilizowanego proszku. W celu usunięcia pęcherzyków należy odczekać do 5 minut. Nie należy wstrząsać fiolki;
- przed zastosowaniem produktów leczniczych podawanych drogą pozajelitową powinno się sprawdzić, czy nie zawierają nierozpuszczonych cząsteczek i czy nie są przebarwione. Produkt leczniczy Keytruda po rekonstytucji jest przezroczystym do

lekko opalizującego, bezbarwnym do bladożółtego roztworem. Jeśli fiolka zawiera widoczne cząstki, należy ją wyrzucić;

- pobrać odpowiednią ilość produktu leczniczego Keytruda, maksymalnie 2 ml (50 mg) i dodać do worka do wlewów zawierającego 9 mg/ml (0,9%) roztwór chlorku sodu lub 50 mg/ml (5%) roztwór glukozy w celu otrzymania rozcieńczonego roztworu o końcowym stężeniu w zakresie od 1 do 10 mg/ml. Wymieszać rozcieńczony roztwór delikatnie odwracając worek;
- z mikrobiologicznego punktu widzenia, roztwór po rekonstytucji lub rozcieńczeniu należy zużyć natychmiast. Roztworu po rekonstytucji lub rozcieńczeniu nie wolno zamrażać. Jeśli nie zostanie niezwłocznie podany, trwałość pod względem chemicznym i fizycznym produktu leczniczego Keytruda została wykazana przez 96 godzin w temperaturze 2°C do 8°C. Ten całkowity 96-godzinny czas przechowywania po rekonstytucji może obejmować do 6 godzin w temperaturze pokojowej (w 25°C lub poniżej). Jeśli produkt zostanie schłodzony w lodówce, przed użyciem fiolki i (lub) worki do podawania dożylnego muszą być pozostawione do momentu osiągnięcia temperatury pokojowej. W rozcieńczonym roztworze można zobaczyć przezroczyste do białych białkopodobne cząstki. Roztwór do wlewów należy podawać dożylnie w ciągu 30 minut używając sterylnego, niepirogennego wbudowanego lub dodatkowego filtra o średnicy porów 0,2-5 µm o małej zdolności wiązania białek;
- nie podawać innych produktów leczniczych używając tego samego zestawu do wlewów dożylnych;
- produkt leczniczy Keytruda przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użycia. Wszelkie niezużyte pozostałości produktu znajdujące się w fiolce należy usunąć.

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

3.2.1.2 Status refundacyjny w Polsce i w innych krajach

Pembrolizumab jest refundowany w Polsce w ramach dwóch programów lekowych:

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

Poniżej zamieszczono informację o statusie refundacyjnym pembrolizumabu w innych krajach (por. Tab. 13).

Tab. 13. Informacje na temat statusu refundacyjnego w innych krajach.

Kraj	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji
Austria	refundowany	natychmiastowa refundacja po zatwierdzeniu EMA
Niemcy	refundowany	natychmiastowa refundacja po zatwierdzeniu EMA
Holandia	refundowany	natychmiastowa refundacja po zatwierdzeniu EMA

EMA — Europejska Agencja Leków.

3.2.1.2.1 Warunki refundacji dla pembrolizumabu

Niniejszy wniosek zakłada refundację pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem w ramach nowo utworzonego programu lekowego pt. „Leczenie raka nerki pembrolizumabem w skojarzeniu z aksytynibem (ICD-10; C-64)".

Projekt programu przedstawiono poniżej (por. rozdział 7).

Tab. 14. Wnioskowany sposób finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	Keytruda®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, kod EAN 05901549325126, [redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	[redacted]
Grupa limitowa	1143.0, Pembrolizumab
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

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

Tab. 15. Wnioskowane wskazanie.

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Dorośli pacjenci w programie lekowym leczenia raka nerki.

Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[redacted]

[redacted]

3.2.1.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla pembrolizumabu

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem ze środków publicznych w leczeniu RCC w ramach programu lekowego. Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN. W związku z powyższym, pembrolizumab kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne) [Ustawa refundacyjna 2011].

W randomizowanym badaniu klinicznym [KEYNOTE-426] wykazano statystycznie istotną przewagę pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem nad obecnie finansowanym lekiem (sunitynibem) w zakresie przeżycia całkowitego: HR=0,53, 95% CI=(0,38; 0,74); oraz czasu wolnego od progresji choroby: HR=0,69, 95% CI=(0,57; 0,84); zatem nie zachodzą przesłanki art. 13.3. [Ustawa refundacyjna 2011] i istnieje swoboda ustalania urzędowej ceny zbytu. Dodatkowo lek objęty wnioskowaniem jest obecnie finansowany w ramach dwóch programów lekowych (B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)" oraz B.59 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)") i stanowi odrębną grupę limitową „1143.0, Pembrolizumab". [redacted]

Tab. 16. Wnioskowane ceny leku Keytruda® — wariant bez RSS.

Zawartość opakowania	[1] CZN, PLN	[2] UCZ, PLN	[3] CHB, PLN	[4] WLF, PLN
Keytruda®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, kod EAN 05901549325126	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Na szaro zaznaczono podstawę limitu w grupie.
Objaśnienia wyliczeń:
[2] = [1] + VAT (8% * [1]),
[3] = [2] + marża hurtowa (5% z [2]),
[4] — na podstawie ceny podstawy limitu w grupie.
CHB — cena hurtowa brutto; CZN — cena zbytu netto; PLN — polski złoty; RSS — mechanizm dzielenia ryzyka; UCZ — urzędowa cena zbytu; WLF — wysokość limitu finansowania.

Mając na uwadze potrzebę racjonalizacji wydatków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministra Zdrowia oraz Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, Wnioskodawca proponuje zawarcie umowy podziału ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*). Poniższa propozycja umowy jest zgodna z zapisem Art. 11 ust. 5 pkt. 4 Ustawy z dnia 12 maja

2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [Ustawa Refundacyjna 2011].

Wnioskodawca, zobowiązuje się do zapewnienia, że świadczeniodawca, o którym mowa w art. 9 ustawy o refundacji, nabywający lek Keytruda®, w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, o których mowa w art. 15 ust. 2 pkt 15 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.), zwanej dalej ustawą o świadczeniach, nabędzie go w cenie nie wyższej niż wskazana w poniższej tabeli.

Tab. 17. Wnioskowane ceny leku Keytruda® — wariant z RSS.

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto, PLN
Keytruda®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, kod EAN 05901549325126	[redacted]

PLN — polski złoty; RSS — mechanizm dzielenia ryzyka.

[redacted]

3.2.1.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

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

Rekomendacje, a także wcześniejsze stanowiska i rekomendacje AOTMiT dotyczące finansowania produktów leczniczych w terapii raka nerki ze środków publicznych w Polsce przedstawiono w Tab. 18

Tab. 18. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie AOTMiT dotyczące terapii raka nerki.

Nr i data wydania	Stanowisko/Opinia RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
Opinia Rady Przejrzystości nr 214/2018 z dnia 15 lipca 2019 roku; Opinia nr 56/2019 z dnia 18 lipca 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycncyh i Taryfikacji	Rada Przejrzystości uznaje za **zasadne** finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leków: •Opdivo (nivolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka à 10 mg/ml (4 ml), •Opdivo (nivolumab),koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka à 10 mg/ml (10 ml), we wskazaniu: rak nerki w ramach III linii leczenia(ICD-10: C64). Uzasadnienie Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek Rak nerkowokomórkowy jest najczęstszym nowotworem złośliwym nerki, występującym głównie u mężczyzn między 60 a 70 rokiem życia. W 2016 roku w Polsce było 5 134 nowych zachorowań (3 134 u mężczyzn). Rak nerki z przerzutami rokuje źle i kończy się zgonem, najczęściej w ciągu kilku miesięcy. Skuteczność kliniczna i praktyczna Niwolumab (NWB) jest przeciwciałem przeciwko receptorowi PD-1, w Polsce finansowanym w ramach programu lekowego, ale tylko w II linii leczenia zaawansowanego raka nerki. Odnaleziono jedno badanie eksperymentalne, odnoszące się do zastosowania NWB, m.in. w III linii leczenia, w schemacie podlegającym ocenie - (Check Mate 025) oraz dwie publikacje włoskie, opisujące badanie skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa NWB u pacjentów z przerzutowym nerkowokomórkowym rakiem nerki (Giorgi2018 i Vitale2018). W badaniu Check Mate 025 NWB, w porównaniu z inhibitorem mTOR -ewerolimusem (EWE), wydłużał przeżycie całkowite (HR=0,73[98.5%CI,0,57;0,93]). Jakość życia, mierzona wg kwestionariusza FKSI-DRS. w grupie NWB ulegała stałej poprawie w trakcie badania i w każdym punkcie czasowym była istotnie statystycznie wyższa w porównaniu z ramieniem EWE. Wykazano	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844,z późn. zm) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab)we wskazaniu: rak nerki w ramach III linii leczenia (ICD-10: C64), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Uzasadnienie opinii Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej we wskazaniu: rak nerki w ramach III linii leczenia (ICD-10: C64).Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują na możliwość zastosowania niwolumabu wewnioskowanym wskazaniu. Zgodnie z wynikami badania klinicznego Check Mate 025 stosowanie niwolumabu (NWB) w porównaniu z ewerolimusem (EWE) istotnie statystycznie wydłużało przeżycie całkowite oraz poprawiło jakość życia pacjentów z przerzutowym nerkowokomórkowym rakiem nerki. Natomiast brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ww. interwencjami raportowano w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji choroby. NWB charakteryzował się korzystniejszym od EWE profilem bezpieczeństwa w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaną terapią oraz niższym ryzykiem wystąpienia poszczególnych zdarzeń zakwalifikowanych jako zdarzenia niepożądane o potencjalnym związku z przyjmowanym leczeniem (ang. treatment-related adverse events TRAE). Wyniki na podstawie badań dotyczących skuteczności praktycznej są zbieżne z wynikami uzyskanymi w badaniu klinicznym. Niemniej jednak należy mieć na uwadze ograniczenia w zakresie wnioskowania

Nr i data wydania	Stanowisko/Opinia RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	znamienną przewagę NWB w porównaniu z EWE w odniesieniu do prawdopodobieństwa uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR; RR = 4,69 [3,02; 7,28]), w tym odpowiedzi częściowej (PR; RR = 4,96 [3,13; 7,87]). Prace Giorgi 2018 i Vitale 2018 wykazały, że NWB w III linii leczenia wywołał remisję całkowitą u 3pacjentów(0,8%),częściową odpowiedź na leczenie u 87 pacjentów (22,4%) oraz stabilizację choroby u 124 pacjentów (31,9%). Odpowiedzi były zbliżone, bez względna: wiek, histopatologię zmiany nowotworowej, wcześniejsze terapie i obecność przerzutów nowotworowych do kości i mózgu. Lek jest rekomendowany w III leczenia przez cztery towarzystwa naukowe oraz przez Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej. Bezpieczeństwo stosowania W badaniu CheckMate025, NWB charakteryzował się korzystniejszym od EWE profilem bezpieczeństwa, w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych posiadających związek z przyjmowaną terapią (79% vs 88%; RR=0,89[0,84;0,95]),w tym zdarzeń o nasileniu stopnia 3-4.(19%vs37%; RR=0,51 [0,40;0,65])oraz epizodów prowadzących do przerwania terapii (8%vs 13%; RR = 0,58 [0,38;0,89]). Główne działania niepożądane dotyczyły: anemii, biegunki, duszności, hiperglikemii, hipertriglicerydemii, kaszlu, krwawienia z nosa, obrzęków obwodowych, obniżenia apetytu, wysypki, zaburzeń smaku, zapalenia jamy ustnej, zapalenia płuc i zapalenia śluzówek. W badaniu Giorgi 2018, spośród prawie 400 chorych tylko u 22 wystąpiły poważne zdarzenia niepożądane, które były przyczyną zaprzestania podawania NWB i nie odnotowano żadnego zgonu związanego z leczeniem. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania Zgodnie z raportem EMA, stosunek między korzyściami a ryzykiem wynikającym ze stosowania leku Opdivo został uznany za korzystny. Leczenie NWB może przynieść korzyści dla ponad 50% leczonych, jest dość dobrze tolerowane, a powikłania możliwe do opanowania.	na podstawie odnalezionych dowodów, gdyż badanie dotyczyło populacji szerszej niż wnioskowana.

Nr i data wydania	Stanowisko/Opinia RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	Konkurencyjność cenowa Koszt 3 miesięcznej terapii dla 1 pacjenta lekiem Opdivo dla płatnika publicznego jest prawie o 1/3 wyższy niż leczenia kabozantynibem (inhibitor kinaz tyrozynowych) i prawie 2 razy wyższy w porównaniu z EWE. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców […] Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania Technologiami alternatywnymi dla NWB może być kabozantynib lub EWE, które są mniej skuteczne i obciążone większą ilością działań niepożądanych.	
Opinia Rady Przejrzystości nr 224/2018 z dnia 20 sierpnia 2018 roku	Rada Przejrzystości uznaje za zasadną zmianę kryterium kwalifikacji w programie leczenia raka nerki (dla wszystkich leków w programie prócz temsyrolimusu) z „uprzednie wykonanie nefrektomii (radykalnej lub oszczędzającej)", poprzez następujące doprecyzowanie: „uprzednie wykonanie nefrektomii (radykalnej lub oszczędzającej), z wyjątkiem sytuacji gdy: a) śródoperacyjnie stwierdzono brak możliwości wykonania nefrektomii; b) w badaniach obrazowych wykonanych przed zabiegiem jednocześnie wykazano niemożność wykonania nefrektomii w powodu znacznego zaawansowania miejscowego nowotworu (wymagane szczegółowe uzasadnienie braku możliwości wykonania nefrektomii przez urologa, potwierdzone opinią konsultanta wojewódzkiego w dziedzinie urologii)". Uzasadnienie U około 15% pacjentów z rakiem nerki nie można wykonać nefrektomii i nie powinni być oni pozbawieni możliwości zastoso-	

Nr i data wydania	Stanowisko/Opinia RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	wania terapii niezabiegowych. Jest to zgodne z badaniami klinicznymi i rekomendacjami międzynarodowych towarzystw naukowych.	
Opinia Rady Przejrzystości nr 223/2018 z dnia 20 sierpnia 2018 roku	Rada Przejrzystości uznaje za **zasadne** wprowadzenie zmian w zapisach programu lekowego: „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)", polegających na stosowaniu kabozantynibu lub niwolumabu w trzeciej linii leczenia, pod warunkiem uwzględnienia uwag Rady Przejrzystości. Uzasadnienie Kabozantynib i nivolumab są to leki o udowodnionym działaniu, stosowane w przypadkach zaawansowanego raka nerki, opornego na dotychczasowe leczenie. Dowody na ich skuteczność w III. linii leczenia są opisane tylko w dwóch prospektywnych badaniach (po jednym odnośnie do każdego leku). Bardziej przekonujące dowody naukowe dotyczą ich skuteczności w II. linii leczenia raka nerki. Ponieważ obecnie, po nieskuteczności I. linii leczenia, stosuje się leczenie sekwencyjne, bez podziału na kolejne linie leczenia, powinno sięudostępnić omawiane leki, jako ostatnią szansę uzyskania remisji u pacjentów z rakiem nerki opornym na dotychczasowe leczenie. Obecnie, niwolumab w III. linii leczenia jest stosowany po schemacie interferon α → sorafenib/pazopanib. Nie ma uzasadnienia na pozbawianie możliwości zastosowania kabozantynibu/niwolumabu w III. linii leczenia u pacjentów leczonych wcześniej według innych schematów. Uwagi Rady W 2017 r. Prezes Agencji uznał za **zasadne** objęcie refundacją produktu leczniczego Cabometyx (kabozantynib), ale pod warunkiem znaczącego obniżenia kosztów terapii. Refundacja kabozantynibu i niwolumabu w III. linii leczenia raka nerki spowoduje znaczny wzrost wydatków płatnika, więc konieczne jest znaczne obniżenie kosztów terapii poprzez renegocjację warunków objęcia refundacją poszczególnych leków.	

Nr i data wydania	Stanowisko/Opinia RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 55/2017, 56/2017 oraz 57/2017 z dnia 29 maja 2017 roku; **Rekomendacja nr 33/2017 z dnia 6 czerwca 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**	Rada Przejrzystości uznaje za **zasadne** objęcie refundacją produktu leczniczego Cabometyx (kabozantynib), tabletki, 20/40/60 mg tabl. powl. 30 szt., kod EAN: 3582186003947/ 3582186003954/ 3582186003961, w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)",w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem wdrożenia instrumentu dzielenia ryzyka zapewniającego efektywność kosztową stosowania leku w Polsce. Rada nie akceptuje zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. Rada zwraca uwagę że w zapisach projektu programu lekowego brak jest jednoznacznego odniesienia się do skali MSKCC, co może skutkować niejednorodną kwalifikacją pacjentów do programu: tę część opisu programu należy uściślić. Jednocześnie, kryteria włączenia powinny być zawężone do chorych po nefrektomii lub z udokumentowanym brakiem możliwości wykonania nefrektomii. Uzasadnienie Kabozantynib jest inhibitorem drobnocząsteczkowym, która hamuje liczne receptory kinaz tyrozynowych związane ze wzrostem nowotworu i angiogenezą, patologiczną przebudową kości, opornością na leki i tworzeniem przerzutów nowotworu. Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania leku w II linii leczenia chorych na uogólnionego raka nerki oceniano w badaniu III fazy METEOR (Choueiri 2015, 2016). W ramieniu kontrolnym tego badania stosowano ewerolimus. Wyniki badania METEOR wskazują, ze mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 7,4 miesiąca w grupie otrzymującej kabozantynib oraz 3,9miesiąca w grupie ewerolimusu. W przypadku przeżycia całkowitego mediana przeżycia w grupie leczonej kabozantynibem wyniosła 21,4 miesięcy oraz 16,5 miesięcy w grupie leczonej ewerolimusem. W odniesieniu do oceny jakości życia, nie obserwowano istotnych różnic porównując oba ramionach badania. Stosowanie kabozatynibu obciążone jest, jednak, klinicznie istotną toksycznością. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych w badaniu METEOR, w przypadku grupy pacjentów stosują-	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych Cabometyx, kabozantynib -tabletki, 60 mg tabl. powl. 30 szt; Cabometyx, kabozantynib -tabletki, 40 mg tabl. powl. 30 szt; Cabometyx, kabozantynib -tabletki, 20 mg tabl. powl. 30 szt; w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki(ICD-10 C64)"pod warunkiem znaczącego obniżenia kosztów terapii. Uzasadnienie rekomendacji Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz wyniki przeprowadzonej oceny, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Cabometyx we wnioskowanym wskazaniu, ale pod warunkiem znaczącego obniżenia kosztów terapii. W ramach analizy skuteczności wykazano, że stosowanie kabozantynibu może zmniejszaćryzyko zgonu o 34% oraz wydłużyć czas przeżycia wolny od progresji choroby o 49%w porównaniu z ewerolimusem oraz wydłużać czas do progresji choroby o ponad 40% w porównaniu z aksytynibem. Należy mieć jednak na uwadze, że porównanie bezpośrednie z ewerolimusem oparto na jednym badaniu RCT, którego założenia dot. kwalifikacji pacjentów odbiegają od zapisów wnioskowanego programu lekowego, zaś w przypadku porównania z aksytynibem dokonano porównania pośredniego w postaci metaanalizy sieciowej, co ogranicza wnioskowanie w tym zakresie z uwagi na charakter samej metody. Niemniej jednak wyniki analizy klinicznej wskazują na obiecujące efekty wleczeniu raka nerki z wykorzystaniem kabozantynibu. Konieczne jest zwrócenie uwagi na fakt, że zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia wpierwszej linii leczenia raka nerki możliwe jest stosowanie temsyrolimusuu pacjentów z niekorzystnym rokowaniem wg skali MSKCC. W ramach badań klinicznych włączonych do analizy nie badano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kabozantynibu po niepowodzeniu terapią temsyrolimusem. Zatem brak danych dotyczących takiej ścieżki postepowania, sugeruje na konieczność zawężenia pod tym kątem populacji mogącej stosować lek Cabometyx. Należy także mieć na

Nr i data wydania	Stanowisko/Opinia RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	cych kabozantynib należały: biegunka, zmęczenie oraz nudności. Do najpoważniejszych działań niepożądanych zaliczano ból zlokalizowany w okolicy jamy brzusznej, wysięk w jamie opłucnej, biegunkę, nudności. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie kabozantynibu w miejsce ewerolimusu jest bardziej skuteczne lecz droższe. Oszacowany ICUR dla porównania kabozantynibu z ewerolimusem oraz dla porównania pośredniego kabozantynibu z aksytynibem znacznie przekracza próg opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji, […].Terapia niwolumabem w leczeniu raka nerki nie znajduje się obecnie w wykazie leków refundowanych i w ślad za analizą weryfikacyjną AOTM Rada nie odnosi się w niniejszym stanowisku do porównania efektywności kosztowej kabozantynibu i immunoterapii. Na cztery instytucje, na stronie których odnaleziono informacje na temat oceny zasadności finansowania produktu leczniczego Cabometyx w leczeniu raka nerki 2 agencje (walijska, AWG i irlandzka, NCPE) wydały w 2016 r. rekomendację negatywną. Pozostałe dwie Agencje (NICE w Wielkiej Brytanii, SMC w Szkocji) są aktualnie w trakcie oceny leku Cabometyx. Cabometyx jest obecnie finansowany w 6 krajach UE i EFTA, w tym w żadnym o PKB zbliżonym do Polski.	uwadze, że stosowanie tej technologii może wiązać się z gorszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z ewerolimusem pod względem występowania m.in. biegunek, zmęczenia, czy nudności, aczkolwiek nie odnotowano różnic w jakości życia pacjentów pomiędzy porównywanymi interwencjami. Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej jest kosztowo nieefektywne, zarówno w wariancie uwzględniającym, jak i nie instrument dzielenia ryzyka. Osiągnięte wartości ICUR znacznie przekraczają ustalony próg efektywności. Zgodnie z analizą wpływu na budżet, objęcie refundacją kabozatynibu wiązać się będzie z dodatkowym obciążeniem budżetu płatnika publicznego w wysokości 14 mln zł i 41,6 mln zł w kolejnych latach finansowania bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka. Należy przy tym mieć na uwadze, że przeprowadzone oszacowania dotyczące populacji, która stosować będzie lek, mogą odbiegać od rzeczywistych warunków. Podkreślić należy fakt, RSS w obecnym kształcie nie spełnia swojej roli, tj. nie redukuje ryzyka płatnika i nie zabezpiecza w odpowiedni sposób jego budżetu na refundację wnioskowanej technologii, co wydaje się być niewłaściwe. Instrument nie zapewnia też efektywności kosztowej wnioskowanej technologii. Z uwagi na powyższe, konieczna jest modyfikacja zaproponowanego mechanizmu. Warto także mieć na uwadze, że obecnie w Polsce dostępny, jednak nie refundowany we wnioskowanym wskazaniu, jest niwolumab, który może stanowić potencjalny komparator dla wnioskowanej technologii medycznej. W ramach analiz przedstawiono porównanie kabonzatynib vs. niwolumab, które wskazuje na istotną statystycznie różnicęna korzyć kabonzatynibu w zakresiewydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby. Brak jest natomiast różnic istotnych statystycznie w zakresie przeżycia całkowitego. Należy przy tym wskazać, że porównanie przeprowadzono pośrednio przez wspólny komparator, co może ograniczać wnioskowane w tym zakresie. W odniesieniu do efektywności kosztowej dla tego po-

Nr i data wydania	Stanowisko/Opinia RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
		równania w przypadku uwzględnienia zaproponowanego RSS kabozantynib jest terapiądominującą, aczkolwiek należy wziąć pod uwagę, że dla niwolumabu nie została wydana decyzja refundacyjna imożliwe jest jeszcze wdrożenie umowy podziału ryzyka dla tego leku, co może zmienić wnioskowanie w odniesieniu do wyników porównania kabozantynib vs niwolumab.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 119/2016 oraz 120/2016 z dnia 21 listopada 2016 r.; Rekomendacja nr 71/2016 z dnia 22 listopada 2016 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	Rada Przejrzystości uznaje za **niezasadne** objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) 10 mg/ml, koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiolka 4/10 ml, kod EAN 5909991220501/5909991220518, w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 64)” Uzasadnienie W pojedynczym badaniu randomizowanym umiarkowanej jakości, w obserwacji średnioterminowej, stwierdzono nieznaczne (choć statystycznie istotne) wydłużenie przeżycia całkowitego w grupie chorych leczonych niwolumabem w porównaniu z leczonymi ewerolimusem. Brak jest jednak długoterminowych badań randomizowanych potwierdzających skuteczność leku w tej grupie chorych oraz danych dotyczących długoterminowej skuteczności interwencji. Przy zaproponowanej cenie zbytu, oraz wskazanych przez producenta mechanizmach podziału ryzyka, leczenie raka nerki niwolumabem jest nieopłacalne kosztowo. Finansowanie leku spowodowałoby duże obciążenie dla budżetu płatnika publicznego, przy istotnej niepewności co do wiarygodności oszacowania liczebności populacji docelowej. Stosowanie leku w tym wskazaniu nie jest refundowane w żadnym z krajów o podobnym PKB w przeliczeniu na 1 mieszkańca. Zaproponowany mechanizm RSS nie zapewnia efektywności kosztowej ani ograniczenia istotnego wzrostu kosztów finansowania interwencji w przypadku niedoszacowania liczebności populacji docelowej.	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktów leczniczych Opdivo (niwolumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 10 ml; Opdivo (niwolumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 4 ml w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C64)”. Uzasadnienie rekomendacji Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowiskoRady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo we wnioskowanym wskazaniu. W ramach analizy skuteczności wykazano, że stosowanie niwolumabu może zmniejszać ryzyko zgonu o 15% oraz wydłużyć czas przeżycia całkowitego o 27%. Należy mieć jednak na uwadze ograniczenia analizy wynikające z oparcia wnioskowania o 1 badanie RCT bez zaślepienia oraz liczne rozbieżności pomiędzy zaproponowanym programem lekowym a charakterystyką badania. Jednocześnie należy wskazać, że zaproponowany program lekowy zawiera zapisy, które mogą być różnie interpretowane, zatem zasadne wydaje się ich doprecyzowanie, tak aby nie budziły wątpliwości pod kątem wcześniej stosowanej terapii. Obecny zapis umożliwia interpretację wskazującą, że populacją kwalifikująca się do programu lekowego mogą być także pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej immunoterapii opartej na interferonie, zaś kwestia ta nie została uwzględniona w ramach analiz wnioskodawcy. Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej jest kosztowo nieefektywne, zarówno w wariancie uwzględniającym, jak i nie instrument dzielenia ryzyka. Ponadto analiza ekonomiczna cechuje się

Nr i data wydania	Stanowisko/Opinia RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
		ograniczeniami związanymi m.in. z przyjętymi użytecznościami stanów zdrowia, parametryzowaniem krzywych przeżycia oraz ekstrapolacją danych znacznie poza horyzont czasowy z badania. Zgodnie z analizą wpływu na budżet, objęcie refundacją niwolumabu wiązać się będzie z dodatkowym obciążeniem budżetu płatnika publicznego w wysokości […]zł w 3 kolejnych latach przy zastosowaniu instrumentu dzielenia ryzyka. W przypadku braku RSS koszty dla płatnika publicznego są znacznie wyższe. Ponadto należy wskazać, że analiza wpływu na budżet uwzględniała również przejęcie rynku aksytynibu, który nie został uwzględniony w pozostałych analizach jako terapia alternatywna, zatem nieznane sąwyniki dot. skuteczności i opłacalności wnioskowanej technologii dla tego porównania. Podkreślić należy fakt, RSS w obecnym kształcie nie spełnia swojej roli, tj. nie redukuje ryzyka płatnika inie zabezpiecza w odpowiedni sposób jego budżetu na refundację wnioskowanej technologii, co wydaje się być niewłaściwe. Instrument nie zapewnia też efektywności kosztowej wnioskowanej technologii. Z uwagi na powyższe, konieczna jest modyfikacja zaproponowanego mechanizmu.

3.2.1.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych dla pembrolizumabu w innych krajach

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla produktu Keytruda®. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (data ostatniego przeszukiwania: 20.04.2020 r.):

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

Odnaleziono jedną wstępną rekomendacji refundacyjnych dla produktu Keytruda® we wnioskowanym wskazaniu. Wyniki przeprowadzonego przeszukania przedstawiono w Tab. 19.

Tab. 19. Rekomendacje refundacyjne dla pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem.

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
Australia, PBAC	brak	brak	nie odnaleziono rekomendacji
Francja, HAS	brak	brak	nie odnaleziono rekomendacji
Holandia, Zorginstituut Nederland	brak	brak	nie odnaleziono rekomendacji
Irlandia, NCPE	brak	brak	nie odnaleziono rekomendacji
Kanada, CADTH 2020	Leczenie pierwszego rzutu pa-	pozytywna (ograniczona)	pCODR Expert Review Committee warunkowo zaleca refundację pembrolizumabu (Keytruda) w skojarzeniu

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
	cjentów z zaawansowanym RCC, w skojarzeniu z aksytynibem		z aksytynibem w leczeniu pacjentów z zaawansowanym RCC jako leczenie pierwszego rzutu, pod warunkiem poprawy kosztowej-efektywności do akceptowalnego poziomu.
Niemcy, IQWIG	brak	brak	nie odnaleziono rekomendacji
Norwegia, kunnskapssenteret	brak	brak	nie odnaleziono rekomendacji
Nowa Zelandia, Pharmac	brak	brak	nie odnaleziono rekomendacji
Szkocja, SMC	brak	brak	nie odnaleziono rekomendacji
Szwecja, SBU	brak	brak	nie odnaleziono rekomendacji
Walia, AWMSG	brak	brak	nie odnaleziono rekomendacji
Wielka Brytania, NICE	Leczenie pierwszego rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC, w skojarzeniu z aksytynibem	wstępna negatywna (zgodnie z dokumentem konsultacyjnym)	NICE nie zaleca stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem u dorosłych pacjentów z nieleczonym, zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym. Obecne w leczeniu I rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego stosuje się pazopanib, tiwozanib lub sunitynib. Pacjentom z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem zalecany jest również kabozantynib. Niwolumab z ipilimumabem i awelumab z aksytynibem nie mogą być lekami porównawczymi w niniejszej ocenie, ponieważ nie stanowią aktualnej praktyki. Niwolumab z ipilimumabem jest zalecany przez *Cancer Drugs Fund*, natomiast awelumab z aksytynibem jest obecnie poddawany oceniany przez NICE. Dowody z badań klinicznych wskazują, że pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem jest skuteczniejszy niż sunitynib u osób z nieleczonym rakiem nerkowokomórkowym, ale nie jest pewne, czy przynosi to długoterminowe korzyści. Oznacza to, że szacunki opłacalności są niepewne. Niepewności w dowodach klinicznych nie zostaną rozwiązane poprzez gromadzenie danych przez *Cancer Drugs Fund*. Dlatego nie zaleca się stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem. Pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem nie spełnia kryteriów NICE, by być leczeniem przedłużającym życie pod koniec życia. Szacunki opłacalności są wyższe niż to, co NICE

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
			zwykle uważa za akceptowalne wykorzystanie zasobów NHS. Dlatego pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem nie jest rekomendowany.

RCC — rak nerkowokomórkowy.

3.2.1.2.5 Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie w Polsce finansowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia w leczeniu raka nerki jest 25 preparatów — 8 substancji czynnych:

- aksytynib,
- kabozantynib,
- everolimus,
- nivolumab,
- pazopanib,
- sorafenib,
- sunitynib,
- temsyrolimus.

Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 34.

3.2.2 Aksytynib

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące charakterystyki (por. Tab. 24) oraz dopuszczenia do obrotu (por. Tab. 25) aksytynibu.

Dane odnoszące się do analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego [ChPL Inlyta].

Tab. 20. Charakterystyka aksytynibu.

Nazwa handlowa, postać i dawka — opakowanie — kod EAN	Inlyta, tabl. powl., 1 mg, 56 tabl., EAN 05909991004439 Inlyta, tabl. powl., 5 mg, 56 tabl., EAN 05909991004460
Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01XE17.
Substancja czynna	aksytynib
Dawkowanie	Zalecana początkowa dawka aksytynibu wynosi 5 mg dwa razy na dobę.
Droga podania	doustna Aksytynib należy przyjmować doustnie dwa razy na dobę w odstępie około 12 godzin z jedzeniem lub bez jedzenia. Tabletki należy połykać w całości, popijając szklanką wody.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Aksytynib jest silnym i selektywnym inhibitorem kinazy tyrozynowej receptorów czynnika wzrostu śródbłonka naczyń (VEGFR)-1, VEGFR-2

	i VEGFR-3. Uważa się, że receptory te biorą udział w procesie patologicznej angiogenezy, wzrostu guza i powstawania przerzutów. Wykazano, że aksytynib silnie hamuje proliferację i przeżycie komórek śródbłonka, zależne od VEGF. W naczyniach krwionośnych obcogatunkowo przeszczepionego guza aksytynib hamuje fosforylację VEGFR-2, który ulega ekspresji w miejscu docelowym *in vivo*, oraz powoduje opóźnienie wzrostu guza, regresję i hamowanie przerzutów w wielu eksperymentalnych modelach guzów nowotworowych.

ChPL — charakterystyka produktu leczniczego.

Opracowano na podstawie ChPL Inlyta

Tab. 21. Status rejestracyjny aksytynibu.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	**Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków: 27.01.2012 r.** **Europejska Agencja Leków:03.09.2012 r.**
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt Inlyta jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia sunitynibem lub cytokiną.
Status leku sierocego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	—

Opracowano na podstawie ChPL Inlyta

Przeciwskazania

Nadwrażliwość na aksytynib lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Przedawkowanie

Nie ma specyficznego leczenia w przypadku przedawkowania aksytynibu.

W kontrolowanym badaniu klinicznym aksytynibu w leczeniu pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym, jednemu pacjentowi podano w niezamierzony sposób dawkę 20 mg dwa razy na dobę przez 4 dni; wystąpiły u niego zawroty głowy (stopnia 1.).

W badaniu klinicznym, dotyczącym ustalenia dawkowania aksytynibu, u osób, które otrzymywały początkowe dawki 10 mg dwa razy na dobę lub 20 mg dwa razy na dobę, wystąpiły działania niepożądane, które obejmowały nadciśnienie tętnicze, drgawki związane z nadciśnieniem tętniczym oraz prowadzące do zgonu krwioplucie.

W przypadku podejrzewania przedawkowania, należy odstawić aksytynib i zastosować leczenie zachowawcze.

Działania niepożądane

Najważniejszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi u pacjentów otrzymujących aksytynib były tętnicze epizody zatorowe i zakrzepowe, żylne epizody zatorowe i zakrzepowe, krwotok (w tym krwotok z przewodu pokarmowego, krwotok mózgowy i krwioplucie), perforacja przewodu pokarmowego i powstawanie przetoki, przełom nadciśnieniowy i zespół tylnej odwracalnej encefalopatii.

Najczęstsze działania niepożądane (≥20%) obserwowane po leczeniu aksytynibem to: biegunka, nadciśnienie tętnicze, zmęczenie, dysfonia, nudności, zmniejszenie apetytu oraz erytrodestezja dłoniowo-podeszwowa (zespół ręka-stopa).

Poniżej wymieniono działania niepożądane zgłaszane u pacjentów, którzy otrzymywali aksytynib w głównym badaniu klinicznym, dotyczącym leczenia pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym. Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów, kategorii częstości i stopnia ciężkości. Kategorie częstości zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często (≥1/10), często (od ≥1/100 do <1/10), niezbyt często (od ≥1/1000 do <1/100), rzadko (od ≥1/10 000 do >1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Dotychczasowa baza danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania aksytynibu jest za mała, aby wykryć działania niepożądane występujące rzadko i bardzo rzadko (<1/1 000).

Kategorie przypisano na podstawie bezwzględnych częstości danych z badań klinicznych. W obrębie każdej grupy układów i narządów, działania niepożądane występujące z taką samą częstością są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tab. 22. Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania aksytynibu.

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość Małopłytkowość	często
	Neutropenia Policytemia Leukopenia	niezbyt często
Zaburzenia endokrynologiczne	Niedoczynność tarczycy	bardzo często
	Nadczynność tarczycy	niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie apetytu	bardzo często
	Odwodnienie	często
	Hiperkaliemia Hiperkalcemia	niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy Zaburzenia smaku	bardzo często
	Zawroty głowy	często
	Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii	niezbyt często
Zaburzenia ucha i błędnika	Szumy uszne	często
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze Krwotok[b]	bardzo często
	Żylne epizody zatorowe i zakrzepowe[b] Tętnicze epizody zatorowe i zakrzepowe[b]	często
	Przełom nadciśnieniowy	niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Dysfonia	bardzo często
	Duszność Kaszel	często

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
	Ból jamy ustnej i gardła	
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka Wymioty Nudności Zapalenie jamy ustnej Zaparcia	bardzo często
	Ból brzucha Ból w nadbrzuszu Dysfagia Wzdęcia Guzki krwawnicze	często
	Perforacja przewodu pokarmowego[b] Przetoka odbytu	niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (zespół ręka-stopa) Wysypkat Suchość skóry	bardzo często
	Świąd Rumień Łysienie	często
Zaburzenia mięśniowosz-kieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśni Ból stawów Ból w kończynie	często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Białkomocz	bardzo często
	Niewydolność nerek[c]	często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie Astenia[a] Zapalenie błon śluzowych	bardzo często
Badania diagnostyczne	Zwiększenie masy ciała	bardzo często
	Zwiększenie stężenia TSH Zwiększenie stężenia lipazy Zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej Zwiększenie stężenia aminotransferazy asparagi-nianowej Zwiększenie stężenia fosfatazy zasadowej Zwiększenie stężenia amylazy	często
	Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi Zwiększenie stężenia kreatyniny	niezbyt często

TSH — hormon tyreotropowy.
a Zgłaszano przypadki zgonów (stopień 5)
b Działanie niepożądane odnoszą się do wszystkich zdarzeń danego rodzaju, niezależnie od przyczyny
c W tym ostra niewydolność nerek.

Kompetencje personelu

Leczenie produktem Inlyta powinien prowadzić lekarz doświadczony w stosowaniu terapii przeciwnowotworowych.

3.3 Komparator

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej — z inną technologią opcjonalną, z kolei w przypadku braku technologii opcjonalnej — z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiedni dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu [Rozporządzenie MZ 2012].

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

3.3.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [Obwieszczenie MZ] obecnie w Polsce, pacjenci z zaawansowanym rakiem nerki leczeni są w ramach programu lekowego B.10, pt. „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)". W ramach niniejszego programu w I linii leczenia stosowane są sunitynib, pazopanib i temsyrolimus.

Pazopanib w ramach programu lekowego B.10 może być stosowany zarówno w ramach I, jak i II linii leczenia [redacted] Na podstawie zapisów istniejącego programu lekowego B.10 do leczenia sunitynibem oraz pazopanibem kwalifikowani są pacjenci z histologicznie potwierdzonym rozpoznanym jasnokomórkowym rakiem nerki lub mieszanym rakiem nerkowokomórkowym z przeważającym (powyżej 60% utkania) komponentem jasnokomórkowym, natomiast temsyrolimus refundowany jest u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym. Zgodnie z danymi ASCO, typ jasnokomórkowy stanowi około 70% przypadków raka nerki [ASCO 2019]. Na podstawie Uchwały w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) za 2016-2019 oraz przy uwzględnieniu obu powyższych parametrów określono liczebność populacji chorych z zaawansowanym jasnokomórkowym rakiem nerki objętych leczeniem poszczególnymi lekami w ramach programu lekowego B.10 w I linii leczenia (por. Tab. 23).

W populacji pacjentów z rokowaniem korzystnym wg skali IMDC (stanowiącej jedną z analizowanych subpopulacji oraz część populacji ogólnej) aktualnie w Polsce w I linii leczenia jasnokomórkowego RCC w ramach programu lekowego dostępny jest sunitynib oraz pazopanib. Dostępne dowody naukowe wskazują na porównywalną skuteczność sunitynibu oraz pazopanibu (por. AKL Keytruda 2020), co potwierdzają także zalecenia wytycznych (por. rozdz. 2.8). Zgodnie z danymi NFZ w ramach aktualnej praktyki klinicznej ponad 60% chorych z RCC

o rokowaniu korzystnym stosuje sunitynib. Istniejące dowody naukowe pozwalają na bezpośrednie porównanie wnioskowanej technologii z sunitynibem, natomiast brak jest badań typu *head-to-head* porównujących przedmiotowy produkt leczniczy z pazopanibem.

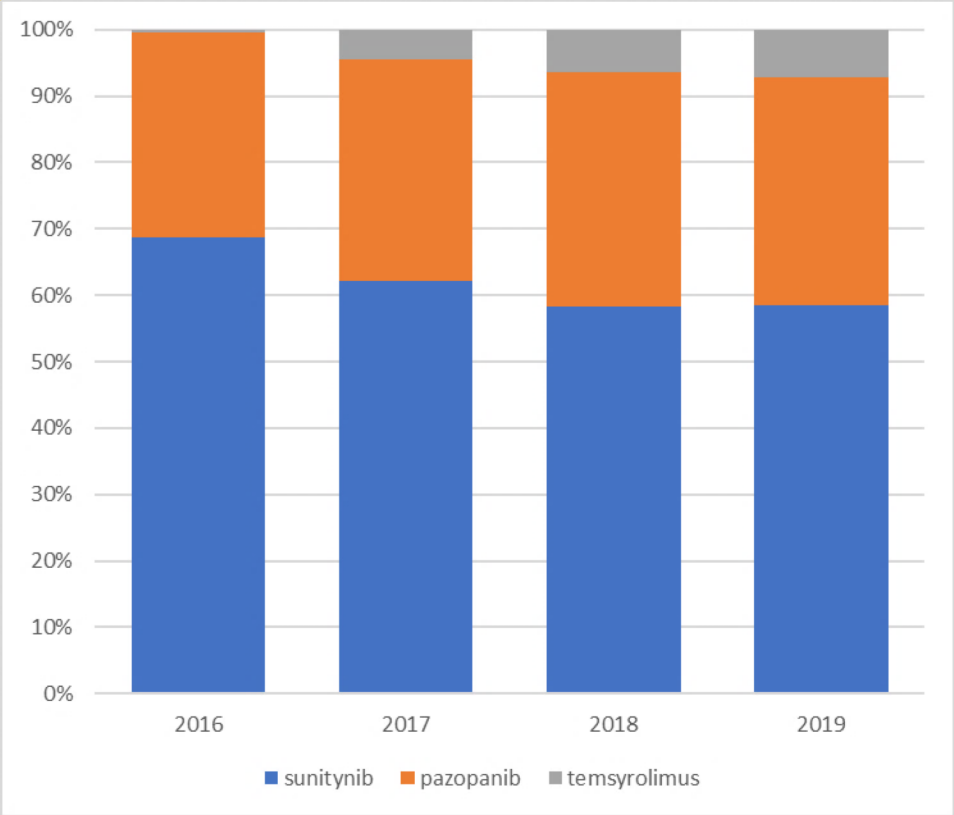
Z kolei w populacji pacjentów z rokowaniem pośrednim/niekorzystnym wg skali IMDC (stanowiącej jedną z analizowanych subpopulacji oraz część populacji ogólnej) aktualnie w Polsce w I linii leczenia jasnokomórkowego RCC w ramach programu lekowego dostępny jest sunitynib, pazopanib oraz temsyrolimus (stosowany wyłącznie u pacjentów z rokowaniem niekorzystnym). Wszystkie poruszane kwestie w subpopulacji pacjentów z rokowaniem korzystnym znajdują również odzwierciedlenie w subpopulacji pacjentów z rokowaniem pośrednim/niekorzystnym. Ponadto zgodnie z danymi NFZ temsyrolimus jest najrzadziej stosowanym lekkim w I linii w ramach programu lekowego B.10 — w 2019 roku stosowało go jedynie około 7% pacjentów (por. Rys. 10). Biorąc pod uwagę bardzo mały udział w rynku oraz konieczność porównań pośrednich o niskiej wiarygodności, temsyrolimus nie będzie stanowił komparatora dla wnioskowanego leku.

Mając na uwadze powyższe argumenty ostatecznie uznano, że właściwym komparatorem dla terapii skojarzonej pembrolizumabu z aksytynibem we wszystkich analizowanych populacjach (tj. w populacji ogólnej, subpopulacji pacjentów z korzystnym rokowaniem oraz subpopulacji pacjentów z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem) będzie sunitynib (komparator główny) natomiast pazopanib zostanie uwzględniony jako komparator dodatkowy. [redacted]

Tab. 23. Populacja chorych z zaawansowanym jasnokomórkowym rakiem nerki objętych leczeniem I linii w ramach programu lekowego B.10.

Substancja czynna	Liczba osób z zaawansowanym jasnokomórkowym rakiem nerki objętych leczenie I linii w ramach programu lekowego B.10			
	2016 r.	2017 r.	2018 r.	2019 r.
sunitynib	1 163	1 109	1 105	1 191
pazopanib	525	593	671	698
temsyrolimus	0	81	122	147

Rys. 10. Udział procentowy poszczególnych leków w rynku — I linia leczenia zaawansowanego jasnokomórkowego raka nerki.



3.3.2 Charakterystyka komparatorów

3.3.2.1 Sunitynib (komparator główny)

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące charakterystyki (por. Tab. 24) oraz dopuszczenia do obrotu (por. Tab. 25) sunitynibu.

Dane odnoszące się do analizowanego komparatora opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego [ChPL Sutent].

Tab. 24. Charakterystyka sunitynibu.

Nazwa handlowa, postać i dawka — opakowanie — kod EAN	Sutent®, kaps. twarde, 12,5 mg, 28 szt., EAN 05909990079377 Sutent®, kaps. twarde, 25 mg, 28 szt., EAN 05909990079384 Sutent®, kaps. twarde, 50 mg, 28 szt., EAN 05909990079391
Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej; kod ATC: L01XE04.
Substancja czynna	sunitynib
Dawkowanie	W przypadku GIST i MRCC, zalecana dawka produktu SUTENT wynosi 50 mg raz na dobę, przyjmowana doustnie przez 4 kolejne tygodnie, po czym następuje 2-tygodniowa przerwa (schemat 4/2), co stanowi pełny cykl 6 tygodni. W przypadku pNET, zalecana dawka produktu Sutent wynosi 37,5 mg raz na dobę, przyjmowana doustnie w sposób ciągły.

	W przypadku GIST i MRCC można stopniowo dokonywać zmian dawkowania za każdym razem o 12,5 mg, zależnie od indywidualnie ocenianego bezpieczeństwa i tolerancji. Dawka dobowa nie powinna być większa niż 75 mg i nie powinna być mniejsza niż 25 mg. W przypadku pNET można stopniowo dokonywać zmian dawkowania za każdym razem o 12,5 mg, zależnie od indywidualnie ocenianego bezpieczeństwa i tolerancji. Dawka maksymalna podawana w badaniu III fazy dotyczącym pNET wynosiła 50 mg na dobę. W zależności od indywidualnej oceny bezpieczeństwa i tolerancji może być konieczne zastosowanie przerw w podawaniu produktu.
Droga podania	doustna Sutent jest podawany doustnie i może być przyjmowany z posiłkiem lub bez posiłku. W przypadku pominięcia jednej z dawek nie należy stosować dodatkowej dawki. Pacjent powinien przyjąć zwykłą przepisaną dawkę następnego dnia.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Sunitynib hamuje liczne receptory kinazy tyrozynowej, które biorą udział we wzroście nowotworów, w neoangiogenezie i w rozsiewie choroby nowotworowej z przerzutami. Sunitynib został zidentyfikowany jako inhibitor receptorów płytkowego czynnika wzrostu (PDGFRα i PDGFRß), receptorów czynników wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGFR1, VEGFR2 i VEGFR3), receptorów czynnika komórek pnia, kinazy tyrozynowej podobnej do Fms-3, receptorów czynnika stymulującego powstawanie kolonii i receptorów glejopochodnego czynnika neurotroficznego. W testach biochemicznych i komórkowych podstawowy metabolit sunitynibu wykazuje działanie podobne do sunitynibu.

ChPL — charakterystyka produktu leczniczego; GIST — nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego; MRCC — rak nerkowokomórkowy z przerzutami; pNET — nowotwory neuroendokrynne trzustki.

Opracowano na podstawie ChPL Sutent

Tab. 25. Status rejestracyjny sunitynibu.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	**Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków: 22.01.2006 r.** **Europejska Agencja Leków: 19.07.2006 r.**
Zarejestrowane wskazania do stosowania	• w leczeniu GIST nieoperacyjnych i (lub) z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu leczenia imatynibem ze względu na oporność lub nietolerancję • w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego i (lub) raka nerkowokomórkowego z przerzutami u dorosłych, • w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby.
Status leku sierocego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	—

GIST — nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego.

Opracowano na podstawie ChPL Sutent

Przeciwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Przedawkowanie

Nie istnieje swoista odtrutka, a leczenie przedawkowania produktem Sudent powinno polegać na zastosowaniu standardowych środków wspomagających. O ile istnieją wskazania, można uzyskać eliminację niewchłoniętej substancji czynnej poprzez wywołanie wymiotów lub płukanie żołądka. Zgłaszano przypadki przedawkowania; niektóre z nich wiązały się z występowaniem działań niepożądanych pokrywających się ze znanym profilem bezpieczeństwa stosowania sunitynibu.

Monitorowanie stosowania

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

Działania niepożądane

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

Prowadzące do zgonu zdarzenia niepożądane, których związek ze stosowaniem sunitynibu uznano za możliwy, obejmowały niewydolność wielonarządową, rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe, krwotok do jamy otrzewnowej, niewydolność nadnerczy, odmę opłucnową, wstrząs lub nagły zgon.

Poniżej wymieniono działania niepożądane zgłaszane przez pacjentów z GIST, rakiem nerkowokomórkowym z przerzutami (MRCC, ang. *metastatic renal cell carcinoma*) i pNET w danych zbiorczych obejmujących 7 115 pacjentów, według klasyfikacji układów i narządów, częstości występowania i stopnia ciężkości (NCI-CTCAE). Włączono również działania niepożądane stwierdzone w badaniach klinicznych po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstość występowania zdefiniowano następująco: bardzo często (≥1/10), często (od ≥1/100 do <1/10), niezbyt często (od ≥1/1000 do <1/100), rzadko (od ≥1/10 000 do >1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 26. Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania sunitynibu.

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia wirusowe[a] Zakażenia układu oddechowego[b,*] Ropień[c,*] Zakażenia grzybicze[d] Zakażenia dróg moczowych Zakażenia skóry[e] Posocznica[f,*]	często
	Martwicze zapaleni powięzi* Zakażenia bakteryjne[g]	niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia Małopłytkowość Niedokrwistość Leukopenia	bardzo często
	Limfopenia	często
	Pancytopenia	niezbyt często
	Mikroangiopatia zakrzepowa[h,*]	rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	niezbyt często
	Obrzęk naczynioruchowy	rzadko
Zaburzenia endokrynologiczne	Niedoczynność tarczycy	bardzo często
	Nadczynność tarczycy	niezbyt często
	Zapalenie tarczycy	rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie łaknienia[i]	bardzo często
	Odwodnienie Hipoglikemia	często
	Zespół ostrego rozpadu guza*	rzadko
Zaburzenia psychiczne	Bezsenność	bardzo często
	Depresja	często
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy Bóle głowy Zaburzenia smakuj	bardzo często
	Neuropatia obwodowa Parestezje Niedoczulica Przeczulica	często
	Krwotok mózgowy* Udar mózgu* Przemijający napad niedokrwienny	niezbyt często
	Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii*	rzadko
Zaburzenia oka	Obrzęk tkanek oczodołu Obrzęk powiek Zwiększone łzawienie	często

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia serca	Niedokrwienie mięśnia sercowego[k,*] Zmniejszenie frakcji wyrzutowej[l]	często
	Zastoinowa niewydolność serca Zawał mięśnia sercowego[m,*] Niewydolność serca* Kardiomiopatia* Wysięk osierdziowy Wydłużenie odstępu QT w EKG	niezbyt często
	Niewydolność lewokomorowa* Zaburzenia rytmu typu *torsade de pointes*	rzadko
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze	bardzo często
	Zakrzepica żył głębokich Uderzenia gorąca Nagłe zaczerwienienie twarzy	często
	Krwotok z guza*	niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność Krwotok z nosa Kaszel	bardzo często
	Zator tętnicy płucnej* Wysięk opłucnowy* Krwioplucie Duszność wysiłkowa Ból jamy ustnej i gardła[n] Niedrożność nosa Suchość błon śluzowych nosa	często
	Krwotok płucny* Niewydolność oddechowa*	niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej[o] Ból brzucha[p] Wymioty Biegunka Niestrawność Nudności Zaparcia	bardzo często
	Choroba refluksowa przełyku Dysfagia Krwotok z przewodu pokarmowego* Zapalenie przełyku* Wzdęcie brzucha Dyskomfort w nadbrzuszu Krwotok z odbytu Krwawienie z dziąseł Owrzodzenie jamy ustnej Ból odbytu Zapalenie warg	często

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
	Guzy krwawnicze Ból języka Ból w jamie ustnej Suchość w jamie ustnej Wzdęcia Dyskomfort w jamie ustnej Odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej lub gazu	
	Perforacja przewodu pokarmowego[q,*] Zapalenie trzustki Przetoka odbytu	niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niewydolność wątroby* Zapalenie pęcherzyka żółciowego[r,*] Zaburzenia czynności wątroby	niezbyt często
	Zapalenie wątroby	rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Przebarwienia skóry[s] Zespół erytrodyzestezji dłoniowopodeszwowej Wysypkat Zmiany koloru włosów Suchość skóry	bardzo często
	Złuszczanie skóry Reakcje skórne[u] Egzema Pęcherze Rumień Łysienie Trądzik Świąd Hiperpigmentacja skóry Zmiany skórne Rogowacenie skóry Zapalenie skóry Zaburzenia dotyczące płytki paznokciowej[v]	często
	Rumień wielopostaciowy* Zespół Stevensa-Johnsona* Piodermia zgorzelinowa Martwica toksycznorozpływna naskórka*	rzadko
Zaburzenia mięśniowoszkieletowe i tkanki łącznej	Ból w kończynach Bóle stawowe Ból pleców	bardzo często
	Bóle mięśniowoszkieletowe Kurcze mięśni Bóle mięśniowe Osłabienie mięśni	często
	Martwica kości szczęki i (lub) żuchwy Przetoka*	niezbyt często

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
	Rabdomioliza* Miopatia	rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niewydolność nerek* Ostra niewydolność nerek* Zmiana barwy moczu Białkomocz	często
	Krwotok z dróg moczowych	niezbyt często
	Zespół nerczycowy	rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zapalenie błon śluzowych Uczucie zmęczenia[w] Obrzęk[x] Gorączka	bardzo często
	Ból w klatce piersiowej Ból Zespół rzekomogrypowy Dreszcze	często
	Nieprawidłowy proces gojenia się ran	niezbyt często
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie masy ciała Zmniejszenie liczby białych krwinek Zwiększenie aktywności lipazy Zmniejszenie liczby płytek krwi Zmniejszenie stężenia hemoglobiny Zwiększona aktywność amylazy[y] Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi Zwiększone ciśnienie tętnicze Zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi	często
	Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi Zwiększone stężenie TSH we krwi	niezbyt często

EKG — elektrokardiografia; TSH — hormon tyreotropowy.
Następujące zdarzenia zostały połączone w jedną kategorię:
a Zakażenie górnych dróg oddechowych i opryszczkowe zapalenie jamy ustnej
b Zapalenie oskrzeli, zapalenie dolnych dróg oddechowych, zapalenie płuc i zapalenie dróg oddechowych
c Ropień, ropień w obrębie kończyny, ropień odbytu, ropień dziąsłowy, ropień wątroby, ropień trzustki, ropień krocza, ropień okolic odbytu i odbytnicy, ropień odbytniczy, ropień podskórny i ropień zęba
d Kandydoza przełyku i kandydoza jamy ustnej
e Zapalenie tkanki łącznej i zakażenie skóry
f Posocznica i wstrząs septyczny
g Ropień w jamie brzusznej, posocznica z punktem wyjścia w jamie brzusznej, zapalenie uchyłka i zapalenie kości i szpiku

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania

h Mikroangiopatia zakrzepowa, zakrzepowa plamica małopłytkowa, zespół hemolityczno-mocznicowy
i Zmniejszenie łaknienia i jadłowstręt
j Dysgeuzja, ageuzja i zaburzenia smakuz
k Ostry zespół wieńcowy, dusznica bolesna, dusznica niestabilna, zamknięcie tętnicy wieńcowej, niedokrwienie mięśnia sercowego
l Zmniejszenie i (lub) nieprawidłowość frakcji wyrzutowej
m Ostry zawał mięśnia sercowego, zawał mięśnia sercowego, bezobjawowy zawał mięśnia sercowego
n Ból jamy ustnej i gardła oraz ból gardła i krtani
o Zapalenie jamy ustnej i afty jamy ustnej
p Ból brzucha, ból w podbrzuszu i ból w nadbrzuszu
q Perforacja przewodu pokarmowego i perforacja jelita
r Zapalenie pęcherzyka żółciowego i zapalenie pęcherzyka żółciowego niekamiczne
s Zażółcenie skóry, przebarwienia skórne i zaburzenia pigmentacji
t Łuszczycopodobne zapalenie skóry, wysypka złuszczająca, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka pęcherzykowa, wysypka uogólniona, wysypka plamista, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka grudkowa i swędząca wysypka
u Reakcje skórne i zaburzenia skórne
v Zaburzenia i odbarwienie płytki paznokciowej
w Zmęczenie i astenia
x Obrzęk twarzy, obrzęk oraz obrzęk obwodowy
y Zwiększona aktywność amylazy
* W tym przypadki zgonów.

Kompetencje personelu

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

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

3.3.2.2 Pazopanib (komparator dodatkowy)

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące charakterystyki (por. Tab. 27) oraz dopuszczenia do obrotu (por. Tab. 28) pazopanibu.

Dane odnoszące się do analizowanego komparatora opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego [ChPL Votrient].

Tab. 27. Charakterystyka pazopanibu.

Nazwa handlowa, postać i dawka — opakowanie — kod EAN	Votrient®, tabl. powl., 200 mg, 30 tabl., EAN 05909990764877 Votrient®, tabl. powl., 200 mg, 90 tabl., EAN 05909990764884 Votrient®, tabl. powl., 400 mg, 30 tabl., EAN 05909990764891 Votrient®, tabl. powl., 400 mg, 60 tabl., EAN 05909990764907
Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, pozostałe leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych, kod ATC: L01XE11
Substancja czynna	pazopanib
Dawkowanie	Zalecana dawka pazopanibu w leczeniu RCC lub STS wynosi 800 mg raz na dobę. W zależności od indywidualnej tolerancji leczenia, w celu opa-

	nowania działań niepożądanych, dawkę należy dostosowywać, zmieniając ją stopniowo, za każdym razem o 200 mg. Dawka pazopanibu nie powinna być większa niż 800 mg.
Droga podania	doustnia Pazopanib należy przyjmować bez jedzenia, co najmniej jedną godzinę przed posiłkiem lub dwie godziny po posiłku. Tabletki produktu Votrient należy połykać w całości, popijając wodą; nie należy ich łamać ani kruszyć.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Pazopanib jest podawanym doustnie silnym, o wielokierunkowym działaniu, inhibitorem kinazy tyrozynowej receptorów naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGFR)-1, -2, i -3, płytkowopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR)-α i -β oraz receptora czynnika komórek macierzystych (c-KIT), z wartościami IC50 wynoszącymi odpowiednio 10, 30, 47, 71, 84 i 74 nM. W doświadczeniach nieklinicznych pazopanib hamował w sposób zależny od dawki indukowaną przez ligandy autofosforylację receptorów VEGFR-2, c-Kit i PDGFR-□ w komórkach. W warunkach in vivo pazopanib hamował indukowaną VEGF fosforylację VEGFR-2 w płucach myszy, angiogenezę w badaniach na różnych modelach zwierzęcych i wzrost licznych ksenoprzeszczepów nowotworów człowieka u myszy.

ChPL — charakterystyka produktu leczniczego; RCC — rak nerkowokomórkowy; STS — mięsaki tkanek miękkich.
PD-1 — programowana śmierć komórki1.

Opracowano na podstawie ChPL Votrient

Tab. 28. Status rejestracyjny pazopanibu.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	**Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków: 19.10.2009** **Europejska Agencja Leków: 14.06.2010 r.**
Zarejestrowane wskazania do stosowania	• w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym oraz w leczeniu pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, • w leczeniu dorosłych pacjentów z określonymi podtypami zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich, którzy wcześniej otrzymali chemioterapię w leczeniu choroby rozsianej lub u których nastąpiła progresja choroby w ciągu 12 miesięcy od leczenia neoadjuwantowego i (lub) adjuwantowego.
Status leku sierocego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	—

Opracowano na podstawie ChPL Votrient

Przeciwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Przedawkowanie

W badaniach klinicznych oceniano dawki do 2 000 mg pazopanibu. Zmęczenie 3. stopnia (toksyczność ograniczająca wielkość dawki) i nadciśnienie 3. stopnia obserwowano u 1 na 3 pacjentów przyjmujących odpowiednio 2 000 mg i 1 000 mg na dobę.

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

Monitorowanie stosowania

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

Działania niepożądane

Ocenę bezpieczeństwa stosowania i tolerancji pazopanibu u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym (całkowita liczba pacjentów n=1149) przeprowadzono na podstawie danych zebranych w głównym badaniu u pacjentów z rakiem nerki (VEG105192, n=290), w badaniu będącym przedłużeniem poprzedniego badania (VEG107769, n=71), w uzupełniającym badaniu II fazy (VEG102616, n=225) oraz w randomizowanym, otwartym badaniu III fazy typu *non-inferiority* przeprowadzonym metodą prób równoległych (VEG108844, n=557). Ogólną ocenę bezpieczeństwa stosowania i tolerancji pazopanibu u pacjentów z mięsakami tkanek miękkich (STS, ang. s*oft tissue sarcoma*) (całkowita liczba pacjentów n=382) przeprowadzono na podstawie danych zebranych w głównym badaniu u pacjentów z STS (VEG110727, n=369) oraz w uzupełniającym badaniu II fazy (VEG20002, n=142).

Najważniejsze ciężkie działania niepożądane zidentyfikowane w badaniach klinicznych u pacjentów z RCC i STS obejmowały: przemijające napady niedokrwienne, udar niedokrwienny mózgu, niedokrwienie mięśnia sercowego, zawał serca i mózgu, zaburzenia czynności serca, perforacje i przetoki w przewodzie pokarmowym, wydłużenie odstępu QT oraz krwotoki z płuc, z przewodu pokarmowego i do mózgu, przy czym wszystkie te działania niepożądane obserwowano u <1% leczonych pacjentów. Inne istotne ciężkie działania niepożądane zidentyfikowane w badaniach u pacjentów z STS obejmowały żylne powikłania zakrzepowo-zatorowe, zaburzenia czynności lewej komory i odmę opłucnową.

Do zdarzeń prowadzących do zgonu, które uznano za potencjalnie związane ze stosowaniem pazopanibu, należały: krwotok z przewodu pokarmowego, krwotok z płuc/krwioplucie, zaburzenia czynności wątroby, perforacja przewodu pokarmowego i udar niedokrwienny mózgu.

Do najczęstszych działań niepożądanych (występujących u co najmniej 10% pacjentów) dowolnego stopnia, obserwowanych w badaniach u pacjentów z RCC i STS, należały: biegunka, zmiana koloru włosów, hipopigmentacja skóry, złuszczająca wysypka, nadciśnienie tętnicze, nudności, ból głowy, uczucie zmęczenia, jadłowstręt, wymioty, zaburzenia smaku, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zmniejszenie masy ciała, ból, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej.

Neutropenię, trombocytopenię i zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej obserwowano częściej u pacjentów pochodzenia wschodnioazjatyckiego.

Poniżej wymieniono związane z leczeniem działania niepożądane wszystkich stopni, które obserwowano u pacjentów z RCC lub STS w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu,

uporządkowane zgodnie z terminologią MedDRA według grup układowo-narządowych, częstości występowania i stopnia ciężkości. Przyjęto następującą konwencję klasyfikacji częstości występowania: bardzo często ≥1/10, często ≥1/100 do <1/10, niezbyt często ≥1/1000 do <1/100, rzadko ≥1/10 000 do <1/1 000, bardzo rzadko <1/10 000, częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Kategorie zostały przypisane na podstawie danych dotyczących bezwzględnych częstości określonych zdarzeń w badaniach klinicznych. Ocenie poddano również dane dotyczące bezpieczeństwa i tolerancji u pacjentów zebrane w trakcie wszystkich badań klinicznych z zastosowaniem pazopanibu oraz pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych. W obrębie każdej grupy układowo-narządowej objawy niepożądane o określonej częstości występowania są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tab. 29. Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania pazopanibu.

Częstość występowania	Pacjenci z RCC	Pacjenci z STS
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Często		Zakażenia dziąseł
Niezbyt często	Zakażenia (z neutropenią lub bez neutropenii)[†] Zakażenia dziąseł Zakaźne zapalenie okrężnicy	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i palipy)		
Bardzo często		Ból nowotworowy
Niezbyt często	Ból nowotworowy	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Bardzo często		Leukopenia Małopłytkowość Neutropenia
Często	Małopłytkowość Neutropenia Leukopenia	
Niezbyt często		Mikroangiopatia zakrzepowa (w tym zakrzepowa plamica małopłytkowa i zespół hemolityczno-mocznicowy)[†]
Rzadko	Mikroangiopatia zakrzepowa (w tym zakrzepowa plamica małopłytkowa i zespół hemolityczno-mocznicowy)[†]	
Zaburzenia endokrynologiczne		
Często	Niedoczynność tarczycy	Niedoczynność tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Bardzo często	Zmniejszenie łaknienia[e]	Zmniejszenie łaknienia Hipofosfatemia[f]
Często	Hipofosfatemia Odwodnienie	Odwodnienie
Niezbyt często	Hipomagnezemia	Hipomagnezemia

Częstość występowania	Pacjenci z RCC	Pacjenci z STS
Zaburzenia psychiczne		
Często	Bezsenność	Bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego		
Bardzo często	Zaburzenia smaku[c] Bóle głowy	Zaburzenia smaku Bóle głowy
Często	Zawroty głowy Letarg Parestezje Obwodowa neuropatia czuciowa	Obwodowa neuropatia czuciowa Zawroty głowy
Niezbyt często	Niedoczulica Przemijający atak niedokrwienny Senność Zdarzenia naczyniowo-mózgowe Zawał mózgu	Senność Parestezje Zawał mózgu
Rzadko	Odwracalna tylna encefalopatia / zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii[†]	
Zaburzenia oka		
Często	Niewyraźne widzenie	Niewyraźne widzenie
Niezbyt często	Odwarstwienie siatkówki[†] Przedarcie siatkówki[†] Odbarwienie rzęs	
Zaburzenia serca		
Często	Niedokrwienie mięśnia sercowego	Zaburzenia czynności serca[g] Zaburzenia czynności lewej komory Bradykardia
Niezbyt często	Bradykardia Zawał mięśnia sercowego	Zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe		
Bardzo często	Nadciśnienie tętnicze	Nadciśnienie tętnicze
Często	Uderzenia gorąca Żylne powikłania zakrzepowo-zatorowe[g] Rumieniec	Żylne powikłania zakrzepowo-zatorowe[d] Uderzenia gorąca Rumieniec
Niezbyt często	Przełom nadciśnieniowy Krwotok	Krwotok
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Często	Krwawienie z nosa Chrypka Duszność Krwioplucie	Krwawienie z nosa Chrypka Duszność Kaszel Odma opłucnowa Czkawka Krwotok z płuc

Częstość występowania	Pacjenci z RCC	Pacjenci z STS
Niezbyt często	Wyciek wodnisty z nosa Krwotok z płuc Odma opłucnowa	Ból części ustnej gardła Krwotok z oskrzeli Wyciek wodnisty z nosa Krwioplucie
Rzadko	Śródmiąższowa choroba płuc / zapalenie płuc†	Śródmiąższowa choroba płuc / zapalenie płuc†
Zaburzenia żołądka i jelit		
Bardzo często	Biegunka Nudności Wymioty Ból brzucha[a]	Biegunka Nudności Wymioty Ból brzucha[a] Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej
Często	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej Objawy dyspepsji Wiatry Wzdęcia brzucha Owrzodzenie jamy ustnej Suchość w jamie ustnej	Wzdęcia brzucha Suchość w jamie ustnej Objawy dyspepsji Krwotok z jamy ustnej Wiatry Krwotok z odbytu
Niezbyt często	Zapalenie trzustki Krwotok z odbytnicy Obecność świeżej krwi w kale Krwotok z przewodu pokarmowego Smoliste stolce Przyspieszona perystaltyka Krwotok z odbytu Perforacja jelita grubego Krwotok z jamy ustnej Krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego Przetoka jelitowo-skórna Krwawe wymioty Krwawienie z guzków krwawniczych Perforacja jelita krętego Krwotok z przełyku Krwotok zaotrzewnowy	Krwotok z przewodu pokarmowego Krwotok z odbytnicy Przetoka jelitowo-skórna Krwotok z żołądka Smoliste stolce Krwotok z przełyku Zapalenie otrzewnej Krwotok zaotrzewnowy Krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego Perforacja jelita krętego
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		
Często	Hiperbilirubinemia Zaburzenia czynności wątroby Hepatotoksyczność	
Niezbyt często	Żółtaczka Polekowe uszkodzenie wątroby Niewydolność wątroby	Zaburzenia czynności wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Bardzo często	Zmiana koloru włosów Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej Łysienie Wysypka	Zmiana koloru włosów Hipopigmentacja skóry Złuszczająca wysypka

Częstość występowania	Pacjenci z RCC	Pacjenci z STS
Często	Hipopigmentacja skóry Suchość skóry Świąd Rumień Depigmentacja skóry Nadmierna potliwość Zaburzenia paznokci Złuszczanie skóry Reakcje nadwrażliwości na światło Wysypka rumieniowa	Łysienie Zaburzenia skóry[c] Suchość skóry Nadmierna potliwość Zaburzenia paznokci Świąd Rumień
Niezbyt często	Zaburzenia skóry Wysypka plamkowa Wysypka z towarzyszącym świądem Wysypka pęcherzykowa Świąd uogólniony Wysypka uogólniona Wysypka grudkowa Rumień podeszwowy	Owrzodzenie skóry Wysypka Wysypka grudkowa Reakcja nadwrażliwości na światło Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
Często	Bóle stawów Bóle mięśniowe Kurcze mięśniowe	Bóle mięśniowo-szkieletowe Bóle mięśniowe Kurcze mięśniowe
Niezbyt często	Bóle mięśniowo-szkieletowe	Bóle stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		
Bardzo często	Białkomocz	
Często		Białkomocz
Niezbyt często	Krwawienie z dróg moczowych	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		
Niezbyt często	Obfite krwawienia miesięczne Krwotok z pochwy Krwotok maciczny	Krwotok z pochwy Obfite krwawienia miesięczne
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Bardzo często	Uczucie zmęczenia	Uczucie zmęczenia
Często	Zapalenia błon śluzowych Osłabienie Obrzęki[b] Ból w klatce piersiowej Dreszcze	Obrzęki[b] Ból w klatce piersiowej Dreszcze
Niezbyt często	Zaburzenia błon śluzowych	Zaburzenia błon śluzowych[e] Osłabienie
Badania diagnostyczne		
Bardzo często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	Zmniejszenie masy ciała

Częstość występowania	Pacjenci z RCC	Pacjenci z STS
Często	Zmniejszenie masy ciała Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi Zwiększenie aktywności lipazy Zmniejszenie liczby krwinek białych we krwi[d] Zwiększenie stężenia tyreotropiny we krwi Zwiększenie aktywności amylazy we krwi Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy Zwiększenie ciśnienia tętniczego Zwiększenie stężenia mocznika we krwi Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby	Nieprawidłowe wyniki badania ucha, oka, gardła[e] Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej Nieprawidłowe stężenie cholesterolu we krwi Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy
Niezbyt często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych Zmniejszenie stężenia glukozy we krwi Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie Zwiększenie aktywności aminotransferaz Nieprawidłowe wyniki badań czynności tarczycy Zwiększenie rozkurczowego ciśnienia tętniczego Zwiększenie skurczowego ciśnienia tętniczego	Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi Aminotransferaza asparaginianowa Aminotransferaza alaninowa Zmniejszenie liczby płytek krwi Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie

RCC — rak nerkowokomórkowy; STS — mięsaki tkanek miękkich.

† Działania niepożądane związane z leczeniem uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu (dane pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych i zebrane w trakcie wszystkich badań klinicznych z zastosowaniem pazopanibu).

Połączono następujące pojęcia:

a Bóle brzucha, bóle w górnej części brzucha i bóle w dolnej części brzucha

b Obrzęki, obrzęki obwodowe, obrzęki oczu, obrzęki miejscowe i obrzęk twarzy

c Zaburzenia smaku, zanik smaku i osłabienie smaku

d Zmniejszenie liczby krwinek białych, zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych i zmniejszenie liczby leukocytów

e Zmniejszenie łaknienia i jadłowstręt

f Zaburzenia czynności serca, zaburzenia czynności lewej komory, niewydolność serca, kardiomiopatia ograniczająca

g Żylne powikłania zakrzepowo-zatorowe, zakrzepica żył głębokich, zator tętnicy płucnej i inne postaci zakrzepicy

Kompetencje personelu

Leczenie produktem Votrient® może być rozpoczynane wyłącznie przez lekarza z doświadczeniem w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

3.4Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [AOTMiT 2016], zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia. Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint, clinically relevant endpoint, patient important outcome, patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny:

- dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu,
- odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami,
- a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania alternatywnych opcji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

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

- przeżycie całkowite (OS) — konieczna randomizacja, niekonieczne zaślepienie badania;
- wyniki końcowe dotyczące objawów — samoocena wyników leczenia przez pacjenta (PROs, ang. *patient-reported outcomes*); badania randomizowane zaślepione;
- przeżycie wolne od choroby (DFS, ang. *disease-free survival*) — surogat, konieczna randomizacja, preferowane zaślepienie;
- odsetek odpowiedzi obiektywnych — surogat, badania z jednym analizowanym ramieniem lub randomizowane badania, preferowane zaślepienie w badaniach porównujących różne terapie;
- odpowiedź całkowita — surogat, badania z jednym analizowanym ramieniem lub randomizowane badania, preferowane zaślepienie w badaniach porównujących różne terapie;
- przeżycie bez progresji choroby (w tym zgonu; PFS) lub czas do progresji (TTP, ang. *time to progression*) — surogat, konieczna randomizacja, preferowane zaślepienie);
- ocena jakości życia [FDA 2018].

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

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

- przeżycie wolne od progresji,
- przeżycie całkowite,
- odpowiedź na leczenie:
    - obiektywna odpowiedz na leczenie (OR, ang. *objective response*),
    - całkowita odpowiedz (CR, ang. *complete response*) i niepotwierdzona całkowita odpowiedz na leczenie (CRu, ang. *unconfirmed complete response*),
    - częściowa odpowiedz na leczenie (PR, ang. *partial response*),
    - stabilna postać choroby (SD, ang. *stable disease*),
    - postępująca postać choroby (PD, ang. *progressive disease*),
- czas do uzyskania pierwszej odpowiedzi na leczenie (FR, ang. *median time to first response*),
- czas do odpowiedzi (TTR, ang. *median time to response*),
- czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, ang. *median duration of response*),
- jakość życia.

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

- zdarzenie niepożądane,
- poważne zdarzenie niepożądane,
- zgon z powodu zdarzenia niepożądanego,
- zgon z dowolnej przyczyny,
- przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego,
- przerwanie leczenia z powodu poważnego zdarzenia niepożądanego.

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

3.5 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączone zostaną opracowania wtórne oraz badania pierwotne. W ramach analizy skuteczności eksperymentalnej włączone zostaną randomizowane badania kli-

niczne. Natomiast w ramach analizy skuteczności praktycznej i poszerzonej analizy bezpieczeństwa uwzględnione zostaną również badania obserwacyjne i rejestry oraz badania jednoramienne (w analizie bezpieczeństwa).

4 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu (Keytruda®) w skojarzeniu z aksytynibem w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki.

[redacted] Populacja ogólna jak i ww. subpopulacje stanowią populację wnioskowaną będącą przedmiotem oceny HTA.

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

Tab. 30. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli pacjenci z wcześniej nieleczonym zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z komponentą jasnokomórkową z grupy o korzystnym lub pośrednim/niekorzystnym rokowaniu według IMDC
Interwencja (I)	pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem
Komparator (C)	• Sunitynib jako komparator główny • Pazopanib jako komparator dodatkowy
Efekty zdrowotne (O)	skuteczność: przeżycie wolne od progresji, odpowiedź na leczenie: • obiektywna odpowiedź na leczenie, • całkowita i niepotwierdzona całkowita odpowiedź na leczenie, • częściowa odpowiedź na leczenie, • stabilna postać choroby, • postępująca postać choroby, czas do uzyskania pierwszej odpowiedzi na leczenie, czas do najlepszej odpowiedzi na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie, czas do wystąpienia progresji choroby, przeżycie całkowite, jakość życia; bezpieczeństwo: zdarzenie niepożądane, poważne zdarzenie niepożądane, zgon z powodu zdarzenia niepożądanego, zgon z dowolnej przyczyny, przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego, przerwanie leczenia z powodu poważnego zdarzenia niepożądanego.

Kryterium	Charakterystyka
Typy badań (S)	analiza skuteczności eksperymentalnej — randomizowane kontrolowane badania kliniczne, analiza skuteczności praktycznej — badania pragmatyczne z randomizacją, obserwacyjne badania kliniczne oraz badania opisowe, analiza bezpieczeństwa — kontrolowane badania kliniczne, badania pragmatyczne z randomizacją, kliniczne badania kontrolne bez randomizacji, badania jednoramienne, badania obserwacyjne lub opisowe

PICOS — populacja, interwencja, komparator, efekty zdrowotne, typ badań.

5 Aneks 1. Klasy zaleceń oraz poziomy wiarygodności danych

Tab. 31. Poziom dowodów wg ESMO.

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

Źródło: ESMO 2020

Tab. 32. Stopień zaleceń wg ESMO.

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

Źródło: ESMO 2020

Tab. 33. Stopień zaleceń wg NCCN 2019.

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

Źródło: NCCN 2019

6 Aneks 2. Leki znajdujące się w wykazie leków refundowanych w leczeniu I linii raka nerkowokomórkowego w programie B.10 — na dzień na 1 marca 2020 r.

Tab. 34. Leki znajdujące się w wykazie leków refundowanych w leczeniu I linii raka nerkowokomórkowego — na dzień 1 marca 2020 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	LF[PLN]
aksytynib							
Inlyta, tabl. powl., 1 mg	56 tabl.	05909991004439	2018-03-01	3 lata	3448,44	3620,86	3620,86
Inlyta, tabl. powl., 5 mg	56 tabl.	05909991004460	2018-03-01	3 lata	17236,80	18098,64	18098,64
kabozantynib							
Cabometyx, tabletki powlekane, 20 mg	30 tabl.	03582186003947	2018-05-01	2 lata	30412,80	31933,44	31933,44
Cabometyx, tabletki powlekane, 40 mg	30 tabl.	03582186003954	2018-05-01	2 lata	30412,80	31933,44	31933,44
Cabometyx, tabletki powlekane, 60 mg	30 tabl.	03582186003961	2018-05-01	2 lata	30412,80	31933,44	31933,44
everolimus							
Afinitor, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990711598	<1>2019-07-01/<2>2017-11-01	3 lata	14880,88	15624,92	8505,00
Afinitor, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990711567	<1>2019-07-01/<2>2017-11-01	3 lata	10711,34	11246,91	4252,50
Everolimus Accord, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991383596	2019-03-01	3 lata	8100,00	8505,00	8505,00

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	LF[PLN]
Everolimus Accord, tabl., 2,5 mg	30 szt.	05909991383480	2019-03-01	3 lata	2025,00	2126,25	2126,25
Everolimus Accord, tabl., 5 mg	30 szt.	05909991383565	2019-03-01	3 lata	4050,00	4252,50	4252,50
Everolimus Stada, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991372538	2019-05-01	3 lata	4903,20	5148,36	5148,36
Everolimus Stada, tabl., 10 mg	90 szt.	05909991372545	2019-05-01	3 lata	14709,60	15445,08	15445,08
Everolimus Stada, tabl., 5 mg	30 szt.	05909991372514	2019-05-01	3 lata	2451,60	2574,18	2574,18
Everolimus Stada, tabl., 5 mg	90 szt.	05909991372521	2019-05-01	3 lata	7354,80	7722,54	7722,54
nivolumab							
Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991220518	<1>2018-07-01/<2>2018-05-01/<3>2019-09-01	2 lata	6388,86	6708,30	6708,30
Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	05909991220501	<1>2018-07-01/<2>2018-05-01/<3>2019-09-01	2 lata	2555,54	2683,32	2683,32
pazopanib							
Votrient, tabl. powl., 200 mg	30 tabl.	05909990764877	2017-09-01	3 lata	2980,80	3129,84	3129,84
Votrient, tabl. powl., 200 mg	90 tabl.	05909990764884	2017-09-01	3 lata	8942,40	9389,52	9389,52
Votrient, tabl. powl., 400 mg	30 tabl.	05909990764891	2017-09-01	3 lata	5961,60	6259,68	6259,68
Votrient, tabl. powl., 400 mg	60 tabl.	05909990764907	2017-09-01	3 lata	11923,20	12519,36	12519,36
sorfenib							
Nexavar, tabl. powl., 200 mg	112 szt.	05909990588169	<1>2018-07-01/<2>2017-11-01/<3>2019-07-01	<2>5 lat/<1><3>3 lata	13651,74	14334,33	14334,33

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	LF[PLN]
sunitynib							
Sutent, kaps. twarde, 12,5 mg	28 szt.	05909990079377	<1>2018-07-01/<2>2018-09-01/<3>2019-07-01/<4>2017-11-01	3 lata	5073,34	5327,01	5327,01
Sutent, kaps. twarde, 25 mg	28 szt.	05909990079384	<1>2018-07-01/<2>2018-09-01/<3>2019-07-01/<4>2017-11-01	3 lata	10146,69	10654,02	10654,02
Sutent, kaps. twarde, 50 mg	28 szt.	05909990079391	<1>2018-07-01/<2>2019-07-01	3 lata	20293,37	21308,04	21308,04
temsyrolimus							
Torisel, koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg	1 fiolka (szklana) 1,2 ml koncentratu (25 mg/ml) oraz 1 fiolka (szklana) 2,2 ml rozcieńczalnika	05909990080663	2018-11-01	2 lata	2932,01	3078,61	3078,61

CHB — cena hurtowa brutto; LF — limit finansowania; PLN — polski złoty; UCZ — urzędowa cena zbytu.

7 Aneks 3. Wyniki ankiety

[redacted]

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					

[redacted]

[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					

[redacted]

[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					

[redacted]

[redacted]	[redacted]										
	[redacted]										
	[redacted]					[redacted]					
	[redacted]										
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]											

[redacted]	[redacted]									
	[redacted]					[redacted]				
	[redacted]									
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

8 Aneks 4. Program lekowy

W Tab. 41 przedstawiono projekt programu lekowego „Leczenie raka nerki pembrolizumabem w skojarzeniu z aksytynibem (ICD -10 ;C-64)”.

Tab. 41. Program lekowy: „LECZENIE RAKA NERKI PEMBROLIZUMABEM W SKOJARZENIU Z AKSYTYNIBEM (ICD -10 ;C-64)”.

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted] [redacted] 3) [redacted]		

Spis rysunków

Rys. 1. Wskaźnik 1-rocznych przeżyć względnych u chorych na nowotwory nerki w Polsce [KRN]..... 15
Rys. 2. Wskaźnik 5-letnich przeżyć względnych u chorych na nowotwory nerki w Polsce [KRN]..... 16
Rys. 3. Zachorowania na nowotwory nerki w Polsce w latach 2008-2010 w zależności od wieku [KRN]..... 17
Rys. 4. Trendy zachorowalności na nowotwory nerki w Polsce w latach 1980-2010 [KRN]. 17
Rys. 5. Porównanie zachorowalności na nowotwory złośliwe nerki w Polsce i w krajach Unii Europejskiej (27) [KRN]..... 18
Rys. 6. Umieralność na nowotwory nerki w Polsce w latach 2008-2010 w zależności od wieku [KRN]..... 18
Rys. 7. Trendy umieralności na nowotwory nerki w Polsce w latach 1965-2010 [KRN]. 19
Rys. 8. Porównanie umieralności na nowotwory nerki w Polsce i w krajach Unii Europejskiej (27) [KRN]. 19
Rys. 9. Możliwości terapii RCC wraz z przyszłym miejscem wnioskowanej terapii skojarzonej..... 23
Rys. 10. Udział procentowy poszczególnych leków w rynku — I linia leczenia zaawansowanego jasnokomórkowego raka nerki. 68

Spis tabel

Tab. 1. Skala Furmana. 11
Tab. 2. Klasyfikacja zaawansowanego raka nerki wg systemu TNM. 11
Tab. 3. Stopnie zaawansowania klinicznego TNM raka nerkowokomórkowego. 12
Tab. 4. Modele prognostyczne wg MSKCC i IMDC. 14
Tab. 5. Możliwości terapii systemowej RCC. 22
Tab. 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej. 24
Tab. 7. Liczba nowych zachorowań na raka nerki w populacji osób dorosłych (wiek 15+). 32
Tab. 8. Liczba pacjentów z zaawansowanym jasnokomórkowym rakiem nerki stosujących leczenie I linii w ramach programu lekowego B.10. 33
Tab. 9. Odsetek pacjentów należących do danej kategorii rokowniczej. 34
Tab. 10. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu. 35
Tab. 11. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego. 36
Tab. 12. Działanie niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych pembrolizumabem. 38
Tab. 13. Informacje na temat statusu refundacyjnego w innych krajach. 47
Tab. 14. Wnioskowany sposób finansowania. 48
Tab. 15. Wnioskowane wskazanie. 48
Tab. 16. Wnioskowane ceny leku Keytruda® — wariant bez RSS. 50
Tab. 17. Wnioskowane ceny leku Keytruda® — wariant z RSS. 51
Tab. 18. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie AOTMiT dotyczące terapii raka nerki. 52
Tab. 19. Rekomendacje refundacyjne dla pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem. 60
Tab. 20. Charakterystyka aksytynibu. 62
Tab. 21. Status rejestracyjny aksytynibu. 63
Tab. 22. Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania aksytynibu. 64
Tab. 23. Populacja chorych z zaawansowanym jasnokomórkowym rakiem nerki objętych leczeniem I linii w ramach programu lekowego B.10. 67
Tab. 24. Charakterystyka sunitynibu. 68
Tab. 25. Status rejestracyjny sunitynibu. 69
Tab. 26. Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania sunitynibu. 71
Tab. 27. Charakterystyka pazopanibu. 75
Tab. 28. Status rejestracyjny pazopanibu. 76
Tab. 29. Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania pazopanibu. 78
Tab. 30. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS. 86

Tab. 31. Poziom dowodów wg ESMO. 88
Tab. 32. Stopień zaleceń wg ESMO. 88
Tab. 33. Stopień zaleceń wg NCCN 2019. 88
Tab. 34. Leki znajdujące się w wykazie leków refundowanych w leczeniu I linii raka nerkowokomórkowego – na dzień 1 marca 2020 r. 89
Tab. 35. Liczba nowych pacjentów włączanych rocznie do programu lekowego B.10. 92
Tab. 36. Średni czas leczenia w programie lekowym B.10. 93
Tab. 37. Odsetek pacjentów leczonych w ramach I linii w kolejnych miesiącach od włączenia 93
Tab. 38. Struktura pacjentów leczonych pazopanibem w programie lekowym B.10. 93
Tab. 39. Terapie II linii leczenia stosowane po niepowodzeniu I linii leczenia. 93
Tab. 40. Terapie II linii leczenia stosowane po niepowodzeniu terapii pembrolizumabem z aksytynibem (przy hipotetycznej dostępności pembrolizumabu). 94
Tab. 41. Program lekowy: „LECZENIE RAKA NERKI PEMBROLIZUMABEM W SKOJARZENIU Z AKSYTYNIBEM (ICD -10 ;C-64)”. 96

Bibliografia

AKL Keytruda 2020	[redacted] Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu zaawansowanego raka nerki. Analiza kliniczna. Warszawa 2020.
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016
ASCO 2019	ASCO. Cancer.Net. Kidney Cancer: Introduction. 2019. https://www.cancer.net/cancer-types/kidney-cancer/introduction; ostatni dostęp: 2020.03.10.
Badowska-Kozakiewicz 2013	Badowska-Kozakiewicz A, Budzik M; Markery nowotworowe w rutynowej diagnostyce raka nerki; NOWOTWORY Journal of Oncology; 2013, volume 63, 6, 476-480.
Bharthuar 2012	Bharthuar A. Metastatic renal cell carcinoma: Current scenario and future trends. South Asian J Cancer. 2012;1(1):30-35.
EAU 2019	European Association of Urology, Renal Cell Carcinoma, https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/, ostatni dostęp: 31.01.2020 r.
ESMO 2020	Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, Grünwald V, Gillessen S, Horwich A; ESMO Guidelines Committee. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Ann Oncol. 2019;30(5):706-720. eUpdate - Renal Cell Carcinoma Algorithm. Published: 07 February 2020. Authors: ESMO Guidelines Committee. https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/renal-cell-carcinoma/eupdate-renal-cell-carcinoma-algorithm, ostatni dostęp: 2020.04.20 eUpdate - Renal Cell Carcinoma Treatment Recommendations. Published: 07 February 2020. Authors: ESMO Guidelines Committee. https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/renal-cell-carcinoma/eupdate-renal-cell-carcinoma-treatment-recommendations, ostatni dostęp: 2020.04.20 eUpdate - Renal Cell Carcinoma Treatment Recommendations. Published: 26 February 2020. Authors: ESMO Guidelines Committee. https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/renal-cell-carcinoma/eupdate-renal-cell-carcinoma-treatment-recommendations-2, ostatni dostęp: 2020.04.20
FDA 2018	Food and Drug Administration. Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. 2018.
Kamzol	Kamzol W. Zindywidualizowane leczenie chorych na raka nerkowokomórkowego. Medycyna praktyczna. https://www.mp.pl/onkologia/nowotwory/rak-nerki/196750,zindywidualizowane-leczenie-chorych-na-raka-nerkowokomorkowego, ostatni dostęp: 2020.04.20.
KCA 2010	Kidney Cancer Association. Poradnik. Wersja polska. Mamy raka nerki. Praktyczny przewodnik dla pacjentów i ich rodzin. Wydanie 2010.
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów. http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_nowotwor
NCCN 2019	National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. (NCCN Guidelines®). Kidney Cancer. NCCN Evidence Blocks™. Version 2.2020 - August 5, 2019.
NCI 2019	National Cancer Institute. Renal Cell Cancer Treatment (PDQ®)-Health Professional Version, https://www.cancer.gov/types/kidney/hp/kidney-treatment-pdq, ostatni dostęp: 2020.04.20.

NICE 2019	National Institute for Health and Care Excellence. NICE Pathways: Renal cancer overview. https://pathways.nice.org.uk/pathways/renal-cancer#content=view-node%3Anodes-service-organisation, ostatni dostęp: 20.04.2020 r.
Obwieszczenie MZ	Ministerstwo Zdrowia. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-lutego-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marca-2020-r, ostatni dostęp: 2020.03.19.
PTOK 2013	Stelmach A, Wysocki AJ, Fijuth J, Potemski P. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2013 r.: Tom I. Nowotwory układu moczowo-płciowego. Rak nerki. Via Medica. 2013;1:369-377.
Quayyum 2013	Qayyum T, McArdle P, Orange C et al. Reclassification of the Fuhrman grading system in renal cell carcinoma-does it make a difference?; Springerplus. 2013; 2: 378.
Rozporządzenie MZ 2012	Rozporządzenie z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
Szczeklik 2016	Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2016.
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
Zhou 2013	Zhou M, He H. Pathology of Renal Cell Carcinoma, Current Clinical Urology. 2013.
Zyśk 2013	Zyśk R, Wójcik-Klikiewicz B, Rak nerkowokomórkowy — wyniki leczenia i skutki ekonomiczne wobec refundacyjnych możliwości w Polsce. NOWOTWORY Journal of Oncology 2013, volume 63, number 3, 241-249.