

Niwolumab (Opdivo®)
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym
miejscowo zaawansowanym lub
z przerzutami po niepowodzeniu
wcześniejszej terapii opartej na
pochodnych platyny

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2017

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[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 przygotowane na zlecenie i finansowane przez Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.

Zamawiający

Ewelina Żabczyńska
HEOR, Pricing & Reimbursement Specialist
Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Armii Ludowej 26
00-609 Warszawa

Spis treści

Spis treści	2
Wykaz skrótów i akronimów	5
Streszczenie	6
1 Cel analizy	8
2 Problem zdrowotny	9
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	10
2.1.1 Etiologia i patogenezą	11
2.1.2 Klasyfikacja	12
2.1.2.1 Patomorfologia	12
2.1.2.2 Ocena stopnia zaawansowania klinicznego	13
2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	16
2.1.3.1 Rak pęcherza moczowego	16
2.1.3.1.1 Rak nienaciekający mięśniówki	17
2.1.3.1.2 Rak naciekający mięśniówkę	19
2.1.3.2 Rak cewki moczowej	19
2.1.3.3 Rak miedniczki nerkowej i moczowodu	20
2.1.4 Diagnostyka i rozpoznanie	20
2.1.4.1 Rak pęcherza moczowego	20
2.1.4.1.1 Badania wstępne - diagnostyka obrazowa i badania laboratoryjne	20
2.1.4.1.2 Cystoskopia i elektroresekcja przezcewkowa	21
2.1.4.1.3 Badania uzupełniające	22
2.1.4.2 Rak cewki moczowej	22
2.1.4.3 Rak miedniczki nerkowej i moczowodu	23
2.1.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą	23
2.1.5.1 Rak pęcherza moczowego	24
2.1.5.1.1 Zachorowalność	24
2.1.5.1.2 Chorobowość	27
2.1.5.1.3 Śmiertelność	27
2.1.5.1 Rak cewki moczowej	28
2.1.5.1 Rak miedniczki nerkowej i moczowodu	28
2.1.6 Aktualne postępowanie medyczne	28
2.1.6.1 Rak pęcherza moczowego	28
2.1.6.1.1 Leczenie chirurgiczne	29
2.1.6.1.2 Terapia dōpęcherzowa	30
2.1.6.1.3 Radioterapia	30
2.1.6.1.4 Chemioterapia	30

2.1.6.2	Rak cewki moczowej	32
2.1.6.3	Rak miedniczki nerkowej i moczowodu	33
2.1.7	Rekomendacje i wytyczne kliniczne	34
2.2	Wybór populacji docelowej	54
2.2.1	Liczebność populacji docelowej	54
3	Interwencja	59
3.1	Charakterystyka interwencji	59
3.1.1	Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	60
3.1.1.1	Mechanizm działania	61
3.1.1.2	Zarejestrowane wskazania	61
3.1.1.3	Dawkowanie i sposób podania	62
3.1.1.4	Przeciwwskazania	62
3.1.1.5	Przedawkowanie	63
3.1.1.6	Działania niepożądane	63
3.1.2	Status refundacyjny w Polsce i w innych krajach	65
3.1.2.1	Warunki refundacji	67
3.1.2.2	Uzasadnienie grupy limitowej i ceny	71
3.1.2.3	Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach	73
3.1.2.4	Refundowane technologie medyczne	74
3.2	Komparatory	75
3.2.1	Uzasadnienie wyboru komparatorów	75
3.2.2	Paklitaksel	78
3.2.2.1	Mechanizm działania	78
3.2.2.2	Zarejestrowane wskazania zgodnie z ChPL	78
3.2.2.3	Dawkowanie i sposób podania	79
3.2.2.4	Przeciwwskazania	79
3.2.2.5	Przedawkowanie	80
3.2.2.6	Działania niepożądane	80
3.2.3	Docetaxel	81
3.2.3.1	Mechanizm działania	81
3.2.3.2	Zarejestrowane wskazania zgodnie z ChPL	81
3.2.3.3	Dawkowanie i sposób podania	83
3.2.3.4	Przeciwwskazania	83
3.2.3.5	Przedawkowanie	83
3.2.3.6	Działania niepożądane	83
3.2.4	Gemcytabina	85
3.2.4.1	Mechanizm działania	85
3.2.4.2	Zarejestrowane wskazania zgodnie z ChPL	85
3.2.4.3	Dawkowanie i sposób podania	86

3.2.4.4	Przeciwwskazania	87
3.2.4.5	Przedawkowanie	87
3.2.4.6	Działania niepożądane	87
3.2.5	Rekomendacje refundacyjne - wcześniejsze oceny przez AOTMiT	87
3.3	Efekty zdrowotne	91
3.4	Rodzaj i jakość dowodów	94
4	Podsumowanie	95
5	Aneks 1. Leki znajdujące się na wykazie leków refundowanych w leczeniu RPM - stan na dzień 1 września 2017 r.	96
	Spis rysunków	116
	Spis tabel	117
	Bibliografia	119

Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BAUS / BUG / ABC	Bladder cancer: ESMO Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up
BCG	szczepionka do immunoterapii (łac. Bacillus Calmette-Guerin)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CUA	Canadian Urological Association
EAU	European Association of Urology
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków. (<i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
JUA	Japanese Urological Association
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MZ	Minister Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NMBIC	nienaciekający mięśniówki rak pęcherza moczowego (ang. <i>Non Muscle Invasive Bladder Cancer</i>)
PDD	procedura fotodynamiczna (ang. <i>Photodynamic procedure</i>)
PICO (S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, typ badań (ang. <i>population, intervention, comparator, outcome, study type</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RACGP	The Royal Australian College of General Practitioners
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RPM	rak pęcherza moczowego
TURBT	przezcewkowa resekcja guza pęcherza moczowego (ang. <i>Transurethral Resection of the Bladder Tumor</i>)
UCZ	urzędowa cena zbytu
WDS	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	wysokość limitu finansowania

Streszczenie

Raki urotelialne (prześciwonabłonkowe) zajmują po raku gruczołu krokowego (lub sutka), raku płuc oraz raku jelita grubego, czwarte miejsce wśród najczęściej spotykanych nowotworów złośliwych (Wytyczne PTU 2013).

Raki te mogą umiejscawiać się w dolnych drogach moczowych (**pęcherz moczowy**, cewka moczowa) i w górnych drogach moczowych (miedniczka nerkowa, moczowód).

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) oraz Europejskiego Stowarzyszenia Urologii (EAU), **rak pęcherza stanowi 96% wszystkich raków prześciwonabłonkowych, będąc jednocześnie najczęstszą chorobą nowotworową dróg moczowych.** Natomiast raki miedniczki nerkowej, moczowodu oraz pierwotnej cewki moczowej są rzadkie, odpowiadają jedynie za 4% raków urotelialnych.

Ze względu na dominujący odsetek pacjentów z rozpoznaniem raka pęcherza moczowego, w niniejszej analizie skupiono się na charakterystyce klinicznej i epidemiologicznej raka pęcherza moczowego.

Należy podkreślić, iż wyłącznie najnowsze wytyczne National Comprehensive Cancer Network (NCCN) z 2017 r. wskazują miejsce niwolumabu w drugiej linii leczenia raka urotelialnego lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

W pozostałych wytycznych nie wskazano miejsca niwolumabu w terapii raka urotelialnego, ze względu na brak zarejestrowanego wskazania w momencie tworzenia wytycznych.



Obecnie w Polsce produkt Opdivo® (niwolumab) jest refundowany w ramach programu lekowego w leczeniu czerniaka.

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania niwolumabem ze środków publicznych **w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny** w ramach programu lekowego. Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie istniejącej grupy limitowej 1144.0, Niwolumab w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją niwolumabu obejmują utworzenie nowego programu lekowego w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto (poziom refundacji 100%, kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).



Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu (Opdivo®) w leczeniu dorosłych chorych z rakiem pęcherza moczowego w porównaniu do leków stosowanych zgodnie z aktualną praktyką kliniczną, tj. paklitaksel, docetaksel, gemcytabina.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.
Interwencja (I)	Opdivo (niwolumab)
Komparator (C)	Paklitaksel - komparator główny Docetaksel - komparator dodatkowy Gemcytabina - komparator dodatkowy
Efekty zdrowotne (O)	OCENA SKUTECZNOŚCI <ul style="list-style-type: none">• Przeżycie całkowite (OS)• Przeżycie wolne od progresji (PFS)• Obiektywna odpowiedź na leczenie (OR)• Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)• Dodatkowe punkty końcowe<ul style="list-style-type: none">◦ Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)◦ Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR)◦ Stabilna choroba (SD)◦ Progresja choroby (PD)◦ Jakość życia OCENA BEZPIECZEŃSTWA <ul style="list-style-type: none">• Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem• Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia• Poważne zdarzenia niepożądane• Zgony
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none">• Badania randomizowane z grupą kontrolną,• Badania bez grupy kontrolnej,• Opracowania wtórne,• Badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych Opdivo (niwolumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Definiowanie problemu decyzyjnego obejmuje opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. population, intervention, comparison, outcomes, study) w odniesieniu do zastosowania niwolumabu w docelowej populacji chorych:

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

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

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. practice guidelines) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanej technologii i komparatorów w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. health technology assessment, HTA);
- 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 PICO(S).

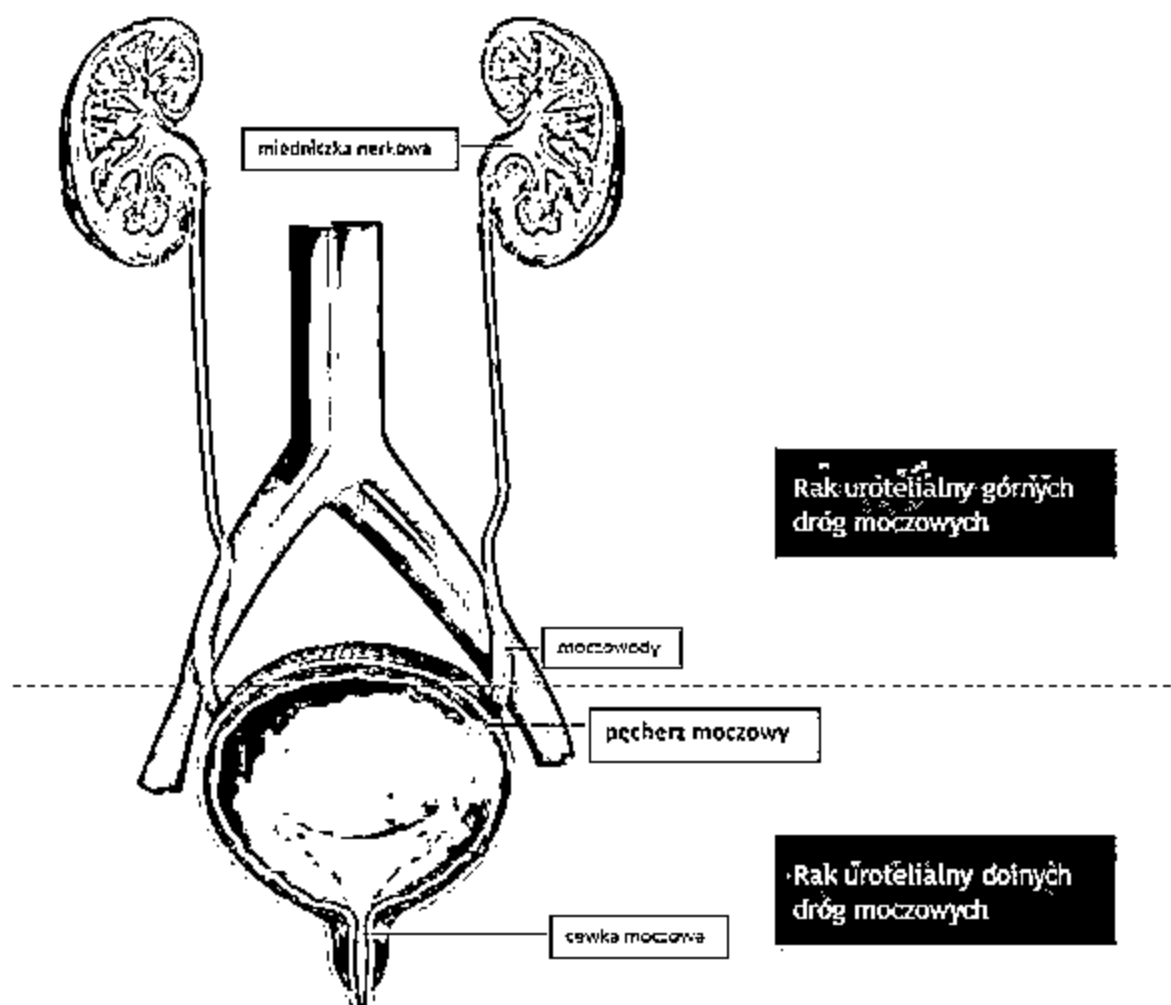
2 Problem zdrowotny

Raki urotelialne (prześciwonabłonkowe) zajmują po raku gruczołu krokowego (lub sutką), raku płuc oraz raku jelita grubego, **czwarte miejsce wśród najczęściej spotykanych nowotworów złośliwych** (Wytyczne PTU 2013).

Raki te mogą umiejscawiać się w:

- Dolnych drogach moczowych:
 - **pęcherz moczowy**,
 - cewka moczowa,
- Górnych drogach moczowych:
 - miedniczka nerkowa,
 - moczowód.

Rys. 1. Raki urotelialne górnych i dolnych dróg moczowych.



Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) oraz Europejskiego Stowarzyszenia Urologii (EAU), **rak pęcherza stanowi 96% wszystkich raków przejściowonabłonkowych, będąc jednocześnie najczęstszą chorobą nowotworową dróg moczowych.** Natomiast raki miedniczki nerkowej, moczowodu oraz pierwotnej cewki moczowej są rzadkie, odpowiadają jedynie za 4% raków urotelialnych (patrz Tab. 2 i Tab. 14).

Tab. 2. Raki urotelialne w podziale na ICD-10 - odsetek zachorowań (KRN, EAU 2016).

Raki urotelialne	ICD-10	Typ histo-urotelialny	Odsetek zachorowań
Miedniczka nerkowa	C65	90%	2%
Moczowód	C66	90%	1%
Pęcherz moczowy	C67	95%	96%
Cewka moczowa	C68*	50%	1%

* nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych narządów moczowych.

Powyższe dane epidemiologiczne, z których wynika wyraźna dominacja jednego z typów histologicznych, **uzasadniają skupienie uwagi w ramach charakterystyki klinicznej i epidemiologicznej wnioskowanego wskazania na raku pęcherza moczowego.** Przyjęte podejście jest również spójne z podejściem AOTMiT reprezentowanym w ramach raportu ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej: „Podanie winfluniny we wskazaniu leczenie dorosłych pacjentów z rakiem przejściowo-komórkowym dróg moczowych zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii pochodnymi platyny” (Raport AOTMiT Podanie winfluniny).

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Rak pęcherza moczowego (kod ICD-10: C67) jest nowotworem rozwijającym się najczęściej z **komórek nabłonka przejściowego (urotelium)**, wysiękającego błonę śluzową pęcherza moczowego (Szczeklik 2016, ICD-10 Version: 2016).

W skład ściany pęcherza moczowego wchodzi:

- błona śluzowa pokryta nabłonkiem przejściowym (urotelialnym),
- błoną mięśniową, utworzoną przez warstwę tkanki mięśniowej, która kurcząc się, wymusza opróżnienie pęcherza moczowego przez cewkę moczową,
- błona zewnętrzna tworzona przez warstwę tkanki tłuszczowej; oddzielająca pęcherz od innych pobliskich narządów (Szczeklik 2016, American Cancer Society, Sokółowska-Pituchowa 2012).

Rak pęcherza moczowego jest **nowotworem złośliwym**, który w naturalnym przebiegu nacieka kolejne warstwy tkanek pęcherza moczowego (Szczeklik 2016, American Cancer Society). Pod względem zaawansowania klinicznego wyróżnia się **nowotwory nienaciekające** mięśniówki pęcherza moczowego, czyli nowotwory głównie o charakterze zmian płaskich i ograniczonych do błony śluzowej (Ta-Tis) lub podśluzowej (T1) oraz **nowotwory naciekające** mięśniówkę pęcherza moczowego (\geq T2). Szczegółowy opis

patomorfologii oraz zaawansowania klinicznego nowotworu zamieszczono w rozdziale 2.1.2.2.

Rak cewki moczowej (kod ICD-10: C68) jest rzadkim nowotworem układu moczowo-płciowego, który znacznie częściej dotyczy kobiet (ze względu na krótszą cewkę). Raki cewki moczowej charakteryzuje dość częste naciekanie okolicznych tkanek, jednakże z drugiej strony rzadko kiedy daje odległe przeżuty. Ze względu na budowę cewki moczowej i otoczenie anatomiczne, raki cewki mogą powodować spustoszenie w okolicznych tkankach. Rak cewki moczowej u mężczyzn występuje bardzo rzadko i diagnozowany jest najczęściej w piątej dekadzie życia. Mimo że cewka moczowa u kobiet jest znacznie krótsza niż u mężczyzn, pierwotny rak cewki moczowej u kobiet występuje czterokrotnie częściej i stanowi 1% wszystkich nowotworów układu moczowo-płciowego u kobiet, jest diagnozowany w piątej i szóstej dekadzie życia, a 85% guzów występuje u kobiet rasy kaukaskiej (KRN).

Pierwotne raki miedniczki nerkowej i moczowodu (kod ICD-10: C65; C66) to nowotwory złośliwe wywodzące się z nabłonka przejściowego dróg moczowych (urothelium), (Szczeklik 2016).

2.1.1 Etiologia i patogeneza

Rak pęcherza moczowego

Etiologia raka pęcherza moczowego nie jest w pełni poznana. Istotną rolę odgrywają zaburzenia genetyczne (m.in. mutacje w obrębie genu p53). Głównym czynnikiem ryzyka jest palenie papierosów. Bierze się również pod uwagę narażenie na karcynogeny przemysłowe (chlorowane węglowodany alifatyczne, akroleina), nadmierne spożycie kawy, sztucznych środków słodzących oraz zarażenie *Schistosoma haematobium*. Ważną rolę może odgrywać stosowanie leków (fenacetyny, cyklofosfamid) oraz napromienienie miednicy, (Szczeklik 2016).

Rak cewki moczowej

Do czynników ryzyka raka cewki moczowej u mężczyzn należą przewlekłe procesy zapalne spowodowane zapaleniem cewki, zwężeniem cewki i chorobami przenoszonymi drogą płciową. Również infekcję wirusem ludzkiego brodawczaka (HPV) uznaje się za istotny czynnik sprawczy zarówno u kobiet jak i u mężczyzn (KRN).

Rak miedniczki nerkowej i moczowodu

Etiologia jest nieznana. Rozwijają się częściej u osób z nefropatią bałkańską (guzy mnogie lub obustronne), nefropatią arystolochową oraz nefropatią analgetyczną. Ryzyko zwiększa również palenie tytoniu oraz zawodowy kontakt z barwnikami anilinowymi. W rzadkich przypadkach, głównie u osób z przewlekłym odmiedniczkowym zapaleniem nerek lub wieloletnią kamicią nerkową, rozwija się rak płaskonabłonkowy (Szczeklik 2016).

2.1.2 Klasyfikacja

2.1.2.1 Patomorfologia

W obrazie histologicznym raka pęcherza moczowego wyróżnia się kilka typów. Najczęstszym jego rodzajem jest rak **nabłonka przejściowego** (stwierdzany u >90% chorych), natomiast kolejne miejsca zajmują rak płaskonabłonkowy (1-7% chorych) oraz rak gruczolowy (do 1,2%). Rzadziej spotykane są nowotwory nabłonkowe o mieszanym utkaniu histologicznym (Krzakowski 2006, Stelamach 2013, AWA Hexvix).

Zestawienie typów histologicznych nowotworów złośliwych raka pęcherza, wraz z częstością ich występowania, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 3. Typy histologiczne nowotworów złośliwych pęcherza moczowego (AWA Hexvix).

Typ histologiczny	Częstość występowania wśród pacjentów z RPM
Rak przejściowokomórkowy	>90%
Rak płaskonabłonkowy	1-7% (Europa i USA); 75% (Egipt)
Rak gruczolowy (gruczolako rak)	0,07-1,2%
Rak niezróżnicowany	1%
Rak mięsakowaty	1%
Rak drobnokomórkowy	1%
Chłoniaki	<1%

W przypadku nowotworów urotelialnych podstawą do oceny stopnia złośliwości histologicznej (G, grade) jest klasyfikacja opracowana przez WHO (World Health Organization) we współpracy z ISUP (International Society of Urological Pathology) i opublikowana w 2004 roku. Został w niej zawarty szczegółowy opis histologiczny poszczególnych stopni złośliwości, których ocena opiera się na kryteriach architektonicznych i cytologicznych. Klasyfikacja WHO z 2004 roku wprowadza podział na nowotwory nieinwazyjne (nienaciekające podnabłonkowej tkanki łącznej) oraz nowotwory inwazyjne (naciekające tkankę podnabłonkową i szerzące się poza nią). W grupie nowotworów nieinwazyjnych wyróżniono zmiany płaskie oraz zmiany brodawkowate. Do zmian o charakterze płaskim zaliczane są hyperplazje, atypie, dysplazje urotelialne oraz carcinoma in situ (CIS). Według klasyfikacji WHO/ISUP 2004 carcinoma in situ definiowany jest jako niebrodawkowata, płaska zmiana nowotworowa, z komórkami wykazującymi cechy złośliwości. Ponadto morfologiczne rozpoznanie CIS wymaga obecności poważnych atypii cytologicznych (anaplazji jądrów). Z kolei zmiany brodawkowate definiowane są jako zmiany egzofityczne zbudowane z delikatnych rdzeni włóknistościankowych wyścielonych normalnym urotelium, występujące w postaci pojedynczych guzów o średnicy <1,0 cm (MacLennan 2007, AWA Hexvix). Opis stopni złośliwości nieinwazyjnych nowotworów urotelialnych przedstawiono w tabeli poniżej (Tab. 5).

Tab. 4. Stopnie złośliwości nieinwazyjnych nowotworów urotelialnych wg WHO 2004.

Zmiany płaskie	Zmiany brodawkowate
Rozrost/hyperplazja (zmiana płaska bez atypii i tworzenia brodawek)	Brodawczak urotelialny (zmiana łagodna)
Atypia odczynowa (zmiana płaska z atypią)	Brodawkowaty nowotwór urotelialny o niskim potencjalne złośliwości* (PUNLMP)
Atypia o niejasnym znaczeniu	Brodawkowaty rak urotelialny o niskiej złośliwości (low grade)
Dysplazja urotelialna oraz carcinoma in situ	Brodawkowaty rak urotelialny o wysokiej złośliwości (high grade)

*definiowany jako rozrost brodawkowaty złożony z komórek urotelialnych bez cytologicznych cech nowotworu złośliwego. Nie jest on jednak zaliczany do nowotworów łagodnych, ze względu na skłonność do nawrotów.

2.1.2.2 Ocena stopnia zaawansowania klinicznego

Rak pęcherza moczowego

Ocena stopnia zaawansowania klinicznego RPM jest głównym elementem przy podejmowaniu decyzji terapeutycznej. Obowiązującym narzędziem służącym do oceny zaawansowania klinicznego jest klasyfikacja wg TNM z 2010 roku. W systemie tym uwzględniono 3 kryteria: charakterystykę guza (T), stan węzłów chłonnych (N) oraz obecność (lub brak) przerzutów odległych (M) (Tab. 6) (Klasyfikacja TNM raka pęcherza moczowego, AUA Hexvix).

Tab. 5. Klasyfikacja TNM raka pęcherza moczowego z 2010 roku (Wytyczne PTOK 2013).

Kategoria	Charakterystyka
T - Guz pierwotny	
TX	Brak możliwości oceny guza pierwotnego
T0	Nie stwierdza się obecności guza pierwotnego
Ta	Nieinwazyjny rak brodawkowaty
Tis	Carcinoma in situ (rak śród nabłonkowy „płaski”)
T1	Guz nacieka podnabłonkową tkankę łączną
T2	Guz nacieka mięśniówkę właściwą ściany pęcherza
T2a	Guz nacieka mięśniówkę właściwą w części powierzchniowej (wewnętrzna połowa grubości)
T2b	Guz nacieka mięśniówkę właściwą w części głębokiej (zewnątrzna połowa grubości)
T3	Guz nacieka tkanki okotopęcherzowe
T3a	Mikroskopowo
T3b	Makroskopowo (naciek pozapęcherzowy)
T4	Guz nacieka ≥ 1 z okolic: gruczoł krokowy, pęcherzyki nasienne, macicę, pochwę, ścianę miednicy, powłoki brzuszne

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym (lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii) opartej na pochodnych platyny.

Kategoria	Charakterystyka
T4a	Guz nacieka gruczoł krokowy, pęcherzyki nasienne, macicę, pochwę
T4b	Guz nacieka ścianę miednicy, powłoki brzucha
N – Regionalne* węzły chłonne	
NX	Brak możliwości oceny regionalnych węzłów chłonnych
N0	Nie stwierdza się obecności przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych
N1	Pojedynczy przerzut do regionalnych węzłów chłonnych w miednicy mniejszej (węzły podbrzusne, zastonowe, biodrowe zewnętrzne lub przedkrzyżowe)
N2	Przerzuty w licznych węzłach chłonnych w miednicy mniejszej (węzły podbrzusne, zastonowe, biodrowe zewnętrzne lub przedkrzyżowe)
N3	Przerzuty w węzle chłonnym biodrowym wspólnym
M – Przerzuty odległe	
M0	Nie stwierdza się obecności przerzutów odległych
M1	Stwierdza się obecność przerzutów odległych

* termin „regionalne” obejmuje węzły chłonne zarówno pierwotne, jak i wtórne. Za odległe uważane są wszystkie węzły chłonne zlokalizowane powyżej rozwidlenia aorty.

Ponadto system TNM wprowadza 6-stopniowy podział zaawansowania choroby, w którym wyróżniane są nowotwory nienaciekające mięśniówki ($T \leq 1$) oraz nowotwory naciekające mięśniówkę pęcherza ($T \geq 2$) (Tab. 7). Zmiany nowotworowe o stopniach zaawansowania Ta i T1, ze względu na sposób leczenia (TURBT), określane są jako nowotwory „powierzchniowe”. Do tej grupy zaliczane są także zmiany płaskie o wysokiej złośliwości (CIS). Klasyfikacja WHO/ISUP z 2004 roku natomiast wprowadziła inną klasyfikację nowotworów, bazującą na ocenie stopnia złośliwości, w której wyróżniono nowotwory nieinwazyjne ($T < 1$) oraz nowotwory inwazyjne ($T \geq 1$).

Szczególnym typem raka pęcherza moczowego są guzy typu Tis określane jako carcinoma in situ. Carcinoma in situ jest powierzchniowym (niebrodawkowatym) nieinwazyjnym rakiem o wysokiej złośliwości. Zmiany typu Tis są prekursorami raka naciekającego, a jego charakterystyka cytologiczna i histologiczna odpowiada nowotworowi złośliwemu. Carcinoma in situ występuje najczęściej w postaci zmian wieloogniskowych, którym towarzyszy zajęcie górnych dróg moczowych oraz przewodów wyprowadzających stercza i cewki moczowej (Wytyczne PTOK 2013). W związku z tym, iż ogniska nowotworowe występujące w postaci zmian CIS są zwykle niezauważane i pomijane w trakcie standardowych procedur diagnostycznych (diagnostyka w świetle białym), szczególnie przydatnym narzędziem do obrazowania tego typu zmian jest metoda diagnostyka z wykorzystaniem procedury fotodynamicznej (AVA Hexvix).

Tab. 6. Stopnie zaawansowania klinicznego raka pęcherza moczowego według TNM z 2010 roku (Wytyczne PTOK 2013).

Stopień zaawansowania	T	N	M
Oa	Ta	NO	MO
Ois	Tis	NO	MO
I	T1	NO	MO
II	T2a-b	NO	MO
III	T3a-b	NO	MO
	T4a	NO	MO
IV	T4b	NO	MO
	Każde T	N1-3	MO
	Każde T	Każde N	M1

Rak cewki moczowej

Klasyfikację stopnia zaawansowania pierwotnego raka cewki moczowej przedstawiono poniżej.

Tab. 7. Klasyfikacja TNM pierwotnego raka cewki moczowej (Wytyczne EAU 2016).

Kategoria	Charakterystyka
T - Guz pierwotny (mężczyźni i kobiety)	
TX	Brak możliwości oceny guza pierwotnego
Tis	Carcinoma in situ (rak śródnabłonkowy „płaski”)
T0	Nie stwierdza się obecności guza pierwotnego
Ta	Nieinwazyjny rak brodawkowaty
T1	Guz nacieka podnabłonkową tkankę łączną
T2	Guz nacieka którąkolwiek z następujących struktur: ciało gąbczaste, stercz, mięśniówkę okołocewkową
T3	Guz nacieka którąkolwiek z następujących struktur: ciało jamiste, naciek poza torebkę stercza, przednią ścianę pochwy, szyję pęcherza
T4	Guz nacieka inne sąsiadujące narządy
Guz pierwotny w cewce sterczowej	
Tx	Nie ma możliwości oceny guza pierwotnego
Tis pu	Carcinoma in situ w cewce sterczowej
Tis pd	Carcinoma in situ w przewodzikach stercza
T0	Brak dowodu na istnienie guza pierwotnego
T1	Guz nacieka podnabłonkową tkankę łączną (jedynie w przypadkach współistniejącego zajęcia cewki sterczowej)
T2	Guz nacieka którąkolwiek z następujących struktur: ciało gąbczaste, miąższ stercza, mięśniówkę okołocewkową
T3	Guz nacieka którąkolwiek z następujących struktur: ciało jamiste, przestrzeń poza torebką sterczową, szyję pęcherza

Kategoria	Charakterystyka
T4	Guz nacieka inne sąsiadujące narządy
N - Miejscowe węzły chłonne	
NX	Nie ma możliwości oceny miejscowych węzłów chłonnych
N0	Brak przerzutów w miejscowych węzłach chłonnych
N1	Przerzut w pojedynczym węzle chłonnym o wielkości ≤ 2 cm w najszerszym miejscu
N2	Przerzut w pojedynczym węzle chłonnym o wielkości >2 cm w najszerszym miejscu lub w wielu węzłach
M - Przerzuty odległe	
Mx	Nie ma możliwości oceny przerzutu odległego
M0	Brak przerzutów odległych
M1	Przerzut odległy

Rak miedniczki nerkowej i moczowodu

W przypadku oceny stopnia zaawansowania raka miedniczki nerkowej i moczowodu należy wykluczyć obecność mnogich guzów w obrębie dróg moczowych. W chorobie zaawansowanej najczęściej występują przerzuty do płuc, wątroby, kości i okolicznych węzłów chłonnych (okołoaortalnych oraz w okolicy żyły głównej dolnej) (Szczeklik 2016).

Tab. 8. Stopnie zaawansowania raka miedniczki nerkowej i moczowodu (Szczeklik 2016).

Stopień zaawansowania	Charakterystyka
I	rak o charakterze brodawczaka bez naciekania tkanek otaczających
II	rak ograniczony do błaszki właściwej
III	rak obejmujący mięśniówkę miedniczki lub moczowodu
IV	rak naciekający sąsiednie tkanki lub z przerzutami odległymi

2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

2.1.3.1 Rak pęcherza moczowego

Krwimocz, często o charakterze masywnym i przerywanym, również z obecnością skrzepów, które mogą wywoływać silny ból w okolicy lędźwiowej i spojenia łonowego, spowodowany zablokowaniem dróg moczowych, należy do najczęstszych objawów raka pęcherza moczowego. Objawami choroby, szczególnie w przypadku raka naciekającego mięśniówkę, są częstomocz i bolesne parcie na mocz oraz –niekiedy – czasowe zatrzymanie moczu. W zaawansowanym stadium choroby wyczuwalny staje się guz w okolicy nadłonowej, pojawiają się także bóle okolic miednicy i pachwin oraz obrzęki kończyn. Pierwszymi objawami nowotworu mogą być bóle kości wywołane przez zlokalizowane w ich obrębie przerzuty (Szczeklik 2016; Wytyczne PTOK 2013, AWA Hexvix).

2.1.3.1.1 Rak nienaciekający mięśniówki

Rak pęcherza moczowego charakteryzuje się wysokim prawdopodobieństwem nawrotu i progresji. Obecnie do oceny długo- i krótkoterminowego ryzyka nawrotu i progresji wykorzystywany jest system punktowy i tabele ryzyka opracowane przez EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) (Tab. 10). System EORTC powstał na podstawie metaanalizy wyników z 7 badań klinicznych, w których udział wzięło 2596 pacjentów z nienaciekającym mięśniówki RPM (TaT1) z lub bez zmian typu CIS, u których stosowano TURBT. 78% pacjentów została poddana dodatkowo terapii dopęcherzowej, głównie chemioterapii a u pozostałych pacjentów zastosowano powtórna elektropesekcję lub leczenie uzupełniające BCG. Do czynników prognostycznych należą: liczba guzów, wielkość guza, częstość nawrotów po uprzednim leczeniu, współistnienie zmian typu CIS, wysoki stopień zaawansowania klinicznego (T) i histologicznego (G). W obrębie każdego czynnika wyodrębniono różne poziomy, którym nadano odpowiednią wagę punktową (Tab. 12). Suma punktów z poszczególnych poziomów daje wynik całkowity, na podstawie którego ocenia się niezależne prawdopodobieństwo nawrotu i progresji oraz określa się grupę ryzyka (Tab. 12). Na tej podstawie oszacowano, że prawdopodobieństwo wznowy w ciągu pierwszego roku po zakończeniu terapii w grupie niskiego ryzyka wynosi 15%, natomiast w grupie wysokiego ryzyka 61%. Z kolei prawdopodobieństwo progresji w ciągu 5 lat wynosiło odpowiednio 0,8% i 45% (Tab. 12), (Bobiński 2009, Sylvester 2006, AWA Hexvíx).

Dostępna jest także skala opracowana przez hiszpańską grupę CUETO w oparciu o wyniki 1062 pacjentów leczonych BCG w 4 badaniach klinicznych. Pacjenci zostali poddani zabiegowi TURBT, a następnie po 7-14 dniach uzupełniającej terapii dopęcherzowej BCG, obejmującej łącznie 12 instylacji w okresie 5-6 miesięcy od pierwotnego TURBT. U żadnego pacjenta nie stosowano wlewek bezpośrednio po TURBT ani nie wykonano powtórnie tego zabiegu. W systemie tym zdefiniowano 7 czynników prognostycznych. Większość z nich pokrywa się z tymi, które uwzględniał system EORTC; jednak zamiast czynnika odnoszącego się do wielkości guza, zaproponowano uwzględnienie czynników takich jak wiek i płeć (Tab. 11). Oszacowane wg CUETO jest niższe niż to określone przez system EORTC, natomiast niższe ryzyko progresji dotyczy jedynie pacjentów z rakiem o wysokiej złośliwości (Tab. 12). Ponadto prawdopodobną przyczyną rozbieżności pomiędzy systemami jest stosowanie bardziej efektywnego leczenia dopęcherzowego w postaci immunoterapii BCG w badaniach uwzględnionych w modelu opracowanym przez grupę CUETO (Bobiński 2009, Sylvester 2006, AWA Hexvíx).

Tab. 9. Tabele punktowe opracowane przez EORTC do niezależnej oceny ryzyka nawrotu i progresji u pacjentów z nienaciekającym mięśniówki RPM.

Czynnik	Kategorie	Wartość punktowa	
		Nawrót	Progresja
Liczba ognisk nowotworu	1	0	0
	2-7	3	3
	≥8	6	6
Wielkość guza	<3 cm	0	0
	≥3 cm	3	3
Dotychczasowa częstość nawrotów	brak - guz pierwotny	0	0
	≤ 1 nawrót/rok	2	2

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Czynnik	Kategorie	Wartość punktowa	
		Nawrót	Progresja
	>1 nawrót/rok	4	2
Stopień zaawansowania	Ta	0	0
	T1	1	4
Współistnienie CIS	tak	0	0
	nie	1	6
Stopień złośliwości wg WHO 1973	G1	0	0
	G2	1	0
	G3	2	5

Tab. 10. Tabele punktowe opracowane przez CUETO do niezależnej oceny ryzyka nawrotu i progresji u pacjentów z nieinwazyjnym mięśniówką RPM.

Czynnik	Kategorie	Wartość punktowa	
		Nawrót	Progresja
Płeć	Mężczyzna	0	0
	Kobieta	3	0
Wiek	<60 r.ż.	0	0
	60-70	1	0
	>70 r.ż.	2	2
Liczba ognisk nowotworu	≤3	0	0
	>3	2	1
Guz nawracający	nie	0	0
	tak	4	2
Stopień zaawansowania	Ta	0	0
	T1	0	2
Współistnienie CIS	nie	0	0
	tak	2	1
Stopień złośliwości wg WHO 1973	G1	0	0
	G2	1	2
	G3	3	6

Tab. 11. Prawdopodobieństwo nawrotu/progresji w zależności od sumy punktów związanych z czynnikami ryzyka wg EORTC i CUETO.

Grupa ryzyka	Suma punktów			Ryzyko nawrotu				Ryzyko progresji			
	EORTC		CUETO	EORTC		CUETO		EORTC		CUETO	
	Nawrót	Progresja		po 1 roku	po 5 latach	po 1 roku	po 5 latach	po 1 roku	po 5 latach	po 1 roku	po 5 latach
Niskie ryzyko	0	0	0-4	15%	31%	8%	21%	0,2%	0,8%	1%	4%
Pośrednie ryzyko	1-4	2-6	5-6	24%	46%	12%	36%	1%	6%	3%	12%
	5-9	7-13	7-9	38%	62%	25%	48%	5%	17%	6%	21%

Grupa ryzyka	Suma punktów			Ryzyko nawrotu				Ryzyko progresji			
	EORTC		CUETO	EORTC		CUETO		EORTC		CUETO	
	Nawrót	Progresja		po 1 roku	po 5 latach	po 1 roku	po 5 latach	po 1 roku	po 5 latach	po 1 roku	po 5 latach
Wysokie ryzyko	10-17	14-23	≥10	61%	78%	42%	68%	17%	45%	14%	34%

Obok czynników rakowniczych uwzględnianych przez EORTC i CUETO autorzy innych prac do czynników mogących potencjalnie prowadzić do wznowy nowotworu zaliczają: niekompletną resekcję guza pierwotnego, nierozpoznanie nowotworu o płaskiej morfologii, implantację komórek nowotworowych podczas zabiegu elektroresekcji oraz nowe ogniska guza (Madej 2009, AWA Hexvix).

2.1.3.1.2 Rak naciekający mięśniówkę

U 85% pacjentów inwazyjny rak pęcherza moczowego nie poddany leczeniu prowadzi do śmierci w ciągu 2 lat od chwili diagnozy (Thalman 2008). Dodatkowo szacuje się, że blisko 30% powierzchniowych RPM ulega progresji do nowotworu naciekającego mięśniówkę pęcherza (nowotworu inwazyjnego). W publikacji Türkölmez 2007 dokonano oceny czynników prognostycznych dotyczących przeżycia specyficznego dla choroby. Retrospektywnie przeanalizowano wyniki 225 pacjentów, u których wykonano radykalną cystektomię wraz z usunięciem węzłów chłonnych miedniczych. Pacjentów podzielono na dwie grupy: grupa 1 (109 pacjentów) to chorzy, u których naciek nowotworu na mięśniówkę pęcherza stwierdzono w momencie rozpoznania, natomiast grupa 2 (49 pacjentów) to chorzy, u których stwierdzono progresję z postaci nowotworu powierzchniowego do nowotworu naciekającego mięśniówkę pęcherza. Wśród potencjalnych czynników rakowniczych wyodrębniono: wiek, płeć, stopień złośliwości, stopień zaawansowania w chwili diagnozy, zajęcie węzłów chłonnych, przerzuty w okresie obserwacji a także zajęcie naczyń chłonnych. Okres obserwacji dla grupy pierwszej wynosił 77,8 miesięcy, a dla grupy drugiej 90,3 miesiące. W obu grupach wykazano istotną statystycznie zależność pomiędzy skróceniem przeżycia specyficznego dla choroby a: stopniem zaawansowania nowotworu ($p = 0,031$), przerzutami w okresie obserwacji ($p > 0,01$) oraz zajęciem naczyń limfatycznych ($p = 0,009$). W grupie pierwszej 5-letnie przeżycie specyficzne dla choroby wynosiło 54%, natomiast w drugiej grupie 43%, bez istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ($p > 0,05$) (Tab. 13) (Türkölmez 2007, AWA Hexvix).

Tab. 12. Wyniki analizy przeżycia specyficznego dla choroby na podstawie pracy Türkölmez 2007.

Grupa	Przeżycie specyficzne dla choroby			
	1 rok	2 lata	3 lata	5 lat
Grupa 1	83%	75%	62%	54%
Grupa 2	93%	72%	61%	43%

2.1.3.2 Rak cewki moczowej

Do objawów raka cewki moczowej należy zaliczyć (KRN):

- krwawienie z cewki moczowej,

- krwimocz,
- zaburzenia mikcji (czyli problemy z oddawaniem moczu - słaby lub przerywany strumień),
- częste oddawanie moczu,
- zgrubienie na prąciu,
- powiększenie węzłów chłonnych pachwinowych,
- zatrzymanie oddawania moczu,
- krew w nasieniu,
- pieczenie i ból podczas mikcji.

2.1.3.3 Rak miedniczki nerkowej i moczowodu

Do objawów raka miedniczki nerkowej i moczowodu należy zaliczyć (Szczeklik 2016):

- krwimocz (u >75% chorych) - objaw dominujący,
- ból o charakterze kolki nerkowej (u < 40%) - świadczy o utrudnieniu odpływu moczu związanym z obecnością skrzepów krwi lub nacieku nowotworowego w moczowodach,
- guz w badaniu przedmiotowym (stwierdzany u 10-20% chorych) - masy nowotworowe lub wodonercze.

2.1.4 Diagnostyka i rozpoznanie

2.1.4.1 Rak pęcherza moczowego

Podstawę rozpoznania RPM stanowi wynik badania cystoskopowego oraz wynik oceny patomorfologicznej pobranego materiału tkankowego. Ostateczne rozpoznanie RPM powinno uwzględniać wywiad oraz serię badań przedmiotowych i podmiotowych (Wytyczne PTOK 2013).

2.1.4.1.1 Badania wstępne - diagnostyka obrazowa i badania laboratoryjne

U chorego zgłaszającego się z powodu krwimoczmu należy wykonać podstawowe badania laboratoryjne krwi, badanie ogólne moczu, rentgenografię (RTG) klatki piersiowej oraz ultrasonografię (USG) przezpówłokową (TAUS, transabdominal ultrasound) jamy brzusznej i narządów moczowych. Prawidłowy wynik TAUS nie zwalnia od wykonania urografii.

W urografii guzy znacznych rozmiarów mogą się przejawiać w postaci ubytków wypełnienia pęcherza. W przypadku guzów naciekających można dostrzec brak symetrii zarysów pęcherza w czasie wypełniania. Urografia ma także zastosowanie w wykrywaniu ubytków wypełnienia kielichów nerkowych, miedniczki i moczowodów oraz wodonercza, mogących wskazywać na obecność raka moczowodu lub raka naciekającego błonę mięśniową pęcherza w miejscu pęcherzowego ujścia moczowodu.

Ultrasonografia ma coraz większe zastosowanie jako wstępna metoda obrazowania układu moczowego; nie wymaga podania środka cieniującego, powodującego niekiedy reakcje alergiczne, a wykorzystanie coraz czulszych przetworników (głowic) pozwala na dokładniejsze obrazowanie górnych dróg moczowych i pęcherza. Zastosowanie TAUS umożliwia wykrycie rozrostowych zmian nerek, rozpoznanie wodonercza i stwierdzenie ubytku wypełnienia wnętrza pęcherza moczowego. Obrazowanie metodą komputerowej tomografii (KT) lub magnetycznego rezonansu (MR) z kontrastem stanowi obowiązkową część procesu diagnostycznego oceny stopnia naciekania raka pęcherza moczowego oraz zajęcia przez nowotwór miednicznych i brzusznych węzłów chłonnych – nieprawidłowości dotyczące tkanek okołopęcherzowych (zmiany zapalne po elektroresekcjach przezcewkowych guza) ograniczają jednak przydatność diagnostyczną KT lub MR i mogą się przyczyniać do przeszacowania stopnia zaawansowania choroby. Scyntyografię kości wykonuje się u chorych z objawami wskazującymi na możliwość wystąpienia przerzutów do kości.

Cytologiczne badanie osadu moczu lub popłuczyn pęcherza jest szczególnie użyteczne w przypadku obecności raka o dużej złośliwości histologicznej lub postaci in situ. Próbkę moczu do badania cytologicznego należy pobrać po dobrym nawodnieniu chorego, co sprzyja zwiększeniu liczby komórek nowotworowych w moczu. Nie powinno się badać pierwszej porcji moczu oddanej przez chorego rano. Dodatni wynik badania cytologicznego może wskazywać na obecność nowotworu w dowolnym odcinku układu moczowego (układy kielichowo-miedniczkowe nerek, moczowody, pęcherz moczowy, cewka moczowa), nawet w przypadkach prawidłowych wyników badań obrazowych górnych dróg moczowych i pęcherza. Ujemny wynik badania cytologicznego osadu moczu nie wyklucza możliwości obecności nowotworu o małej złośliwości (Wytyczne PTOK 2013).

2.1.4.1.2 Cystoskopia i elektroresekcja przezcewkowa

Ostateczne rozpoznanie RPM zależy od badania cystoskopowego i oceny patomorfologicznej materiału tkankowego uzyskanego metodą elektroresekcji przezcewkowej TURbt (transurethral resection of the bladder tumour). Cystoskopia umożliwia ocenę morfologii nowotworu oraz liczby i umiejscowienia zmian w pęcherzu moczowym. Wymienione cechy oraz ocena złośliwości i głębokości naciekania ściany pęcherza przez nowotwór mają kluczowe znaczenie dla wyboru metody leczenia. Nowotwory pęcherza są umiejscowione najczęściej w obrębie ścian bocznych i w okolicy ujść moczowodów. W razie podejrzenia RPM cystoskopię wstępną można wykonać w warunkach ambulatoryjnych i w znieczuleniu miejscowym. Jeśli nowotwór stwierdzono na podstawie badań obrazowych lub wynik badania cytologicznego osadu moczu jest dodatni, można odstąpić od cystoskopii ambulatoryjnej oraz zakwalifikować chorego do cystoskopii i biopsji lub TURbt w znieczuleniu. Po znieczuleniu chorego należy wykonać badanie dwuręczne w celu stwierdzenia czy guz pęcherza jest wyczuwalny oraz czy nacieka ścianę miednicy. Badanie dwuręczne można wykonać przed i bezpośrednio po TURbt – stwierdzenie wyczuwalnej masy po TURbt sugeruje, że nacieki nowotworowy szerzy się poza obręb ściany pęcherza. Badanie TURbt należy wykonać tak, aby patomorfolog miał możliwość szczegółowej oceny architektury nowotworu oraz jego stosunku do poszczególnych warstw ściany pęcherza. Badaniu histologicznemu poddaje się osobno materiał uzyskany z elektroresekcji egzofitycznej części guza, osobno głębokie wycinki ściany pęcherza z miejsca po wycięciu guza oraz jego obrzeża. Obecność błony mięśniowej w materiale pooperacyjnym jest elementem o kluczowym

znaczeniu, zwłaszcza w przypadku guzów T1. W sytuacji braku obecności mięśniówki pęcherza w wycinku(-ach) bezwzględnie należy ponownie pobrać materiał do badania mikroskopowego. Częstość zaniżenia stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu z powodu braku błony mięśniowej w preparacie pooperacyjnym ocenia się na około 25%. Ponowną TURbt po 2-6 tygodniach od inicjującej zaleca się w przypadkach niedoszczętnego pierwszego zabiegu lub wykrycia na podstawie badania mikroskopowego skrawków pochodzących z pierwszej TURbt nowotworu o wysokim stopniu złośliwości i/lub w stopniu zaawansowania T1. Do oszacowania rozległości procesu nowotworowego zaleca się zarówno biopsję kleszczykową guza, jak i wykonaną metodą TURbt. Wskazaniem do biopsji wielu miejsc niezmięnionej morfologicznie błony śluzowej pęcherza jest dodatni wynik badania cytologicznego osadu moczu, nawet w przypadku braku zmiany egzofitycznej lub obecności guza o charakterze odmiennym od brodawkowatego – dostarcza to istotnych informacji o znaczeniu rakowniczym (obecność atypii lub raka in situ w wycinkach znacząco zwiększa ryzyko nawrotu i progresji nowotworu). W razie obecności pojedynczego guza brodawkowatego nie ma wskazań do wielomiejscowej biopsji niezmięnionej morfologicznie błony śluzowej pęcherza – jej przydatność prognostyczna jest znikoma oraz stwarza ryzyko wszczęcia komórek nowotworowych w miejsca o naruszonej ciągłości błony śluzowej. Wycinki ze stercowego odcinka cewki moczowej należy pobrać każdorazowo w przypadku Tis (tumour in situ) pęcherza, ponieważ często współistnieje on z Tis cewki tylnej. U chorych ze zmianami w pęcherzu podejrzanymi o obecność naciekania (na podstawie cystoskopii i badań obrazowych), którzy wstępnie akceptują radykalne leczenie chirurgiczne, alternatywą TURbt może być przezcewkowa biopsja rdzeniowa (TUcoreBxBT, transurethral core biopsy of bladder tumour). Metoda TUcoreBxBT nie ma zastosowania w przypadku wątpliwości na temat stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu oraz u chorych, u których przewiduje się możliwość leczenia napromienianiem po wcześniejszym zmniejszeniu masy nowotworu (Wytyczne PTOK 2013).

2.1.4.1.3 Badania uzupełniające

Do oceny stopnia rozsiania nowotworu wykorzystywane są inne metody diagnostyki obrazowej, takie jak: tomografia komputerowa oraz rezonans magnetyczny. Obie metody wymagają zastosowania środka kontrastowego. Ponadto czasem w diagnostyce wykorzystuje się również badanie scyntygraficzne, które umożliwia ocenę przerzutowania nowotworu do kości. Zastosowanie znajdują także urografia metodą tomografii komputerowej, urografia oraz badania radiologiczne (np. RTG klatki piersiowej) (Wytyczne PTOK 2013).

2.1.4.2 Rak cewki moczowej

Wczesna ocena chorego w przypadku podejrzenia raka cewki moczowej obejmuje dokładne badanie fizykalne, w tym ocenę narządów płciowych oraz badanie odbytu wraz z badaniem palpacyjnym cewki moczowej. Do rozpoznania nowotworu złośliwego niezbędne jest wykonanie biopsji podczas badania endoskopowego cewki moczowej. Wskazaniem do pobrania bioptatu (próbki) jest stwierdzenie podejrzonej zmiany z nieregularną budową, zaczerwienieniem, plamami, owrzodzeniami lub nadżerkami. Ważne jest odpowiednie zróżnicowanie guza z procesami łagodnymi, takimi jak włóknienie ciała gąbczastego prącia.

W badaniu fizykalnym lekarz może stwierdzić obecność:

- przetoki cewkowo-skórnej,
- przetoki cewkowo-pochwowej,
- przetoki cewkowej,
- ropnia okołocewkowego,
- martwicy tkanek cewki moczowej,
- cech infekcji układu moczowego,
- podejrzane zmiany na prąciu lub w pochwie,
- powiększonych węzłów chłonnych,
- wyczuwalnej masy w obrębie cewki moczowej.

Najczęściej stosowaną metodą endoskopowej oceny cewki moczowej jest cystoskopia, czyli wziernikowanie pęcherza moczowego od strony ujścia cewki. Ze względu na duże dolegliwości bólowe i nieprzyjemne uczucie podczas badania, lekarz często decyduje o wykonaniu znieczulenia miejscowego lub ogólnego. Poprzez wprowadzenie cystoskopu do cewki moczowej, urolog jest w stanie obserwować stan ścian tego narządu i w razie stwierdzenia podejrzanej zmiany pobrać wycinek do badania. Uzupełniająco zaleca się wykonanie badania ogólnego moczu z analizą osadu. Duża ilość złuszczonej komórki obecnych w moczu pacjenta może wskazywać na obecność guza w obrębie cewki.

W celu lepszego zobrazowania struktur miednicy i określenia stopnia naciekania wskazane jest wykonanie rezonansu magnetycznego, który jest najlepszym badaniem do rozróżnienia tkanek miękkich (KRN, Szczeklik 2016).

2.1.4.3 Rak miedniczki nerkowej i moczowodu

Ocena chorego w przypadku podejrzenia raka miedniczki nerkowej i moczowodu obejmuje następujące badania (Szczeklik 2016):

- Tomografia komputerowa z użyciem środka cieniującego jest pomocna w identyfikacji nawet niewielkich guzów miedniczki nerkowej oraz przerzutów,
- Urografia lub pielografia wstępująca uwidocznia ubytek zacienienia w miedniczce nerkowej lub moczowodzie, niekiedy wodonercze,
- Ureteroskopia pozwala uwidocznic guz i pobrać materiał tkankowy do badania histologicznego,
- Badanie histologiczne wycinka guza stanowi podstawę rozpoznania; w niektórych przypadkach jest ono możliwe na podstawie badania cytologicznego moczu.

2.1.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Raki urotelialne (prześciowonabłonkowe) zajmują po raku gruczołu krokowego (lub sutka), raku płuc oraz raku jelita grubego, czwarte miejsce wśród najczęściej spotykanych nowotworów złośliwych (Wytyczne PTU 2013).

Rak pęcherza moczowego stanowi 96% wszystkich raków urotelialnych, będąc jednocześnie najczęstszą chorobą nowotworową dróg moczowych. Natomiast raki miedniczki nerkowej, moczowód oraz pierwotnej cewki moczowej są rzadkie, odpowiadają jedynie za 4% raków przejściowonabłonkowych (Tab. 14).

Poniżej przedstawiono strukturę zachorowań i zgonów na poszczególne raki urotelialne w 2014 roku.

Tab. 13. Zachorowania i zgony dotyczące raków urotelialnych w 2014 r. (KRN).

Raki urotelialne	ICD-10*	Odsetek zachorowań	Zachorowania	Zgony	Zgony z typem urotelialnym
Miedniczka nerkowa	C65	2%	246	92	83
Moczowód	C66	1%	131	48	43
Pęcherz moczowy	C67	96%	6 677	3 423	3 252
Cewka moczowa	C68*	1%	27	56	28

* nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych narządów moczowych.

2.1.5.1 Rak pęcherza moczowego

2.1.5.1.1 Zachorowalność

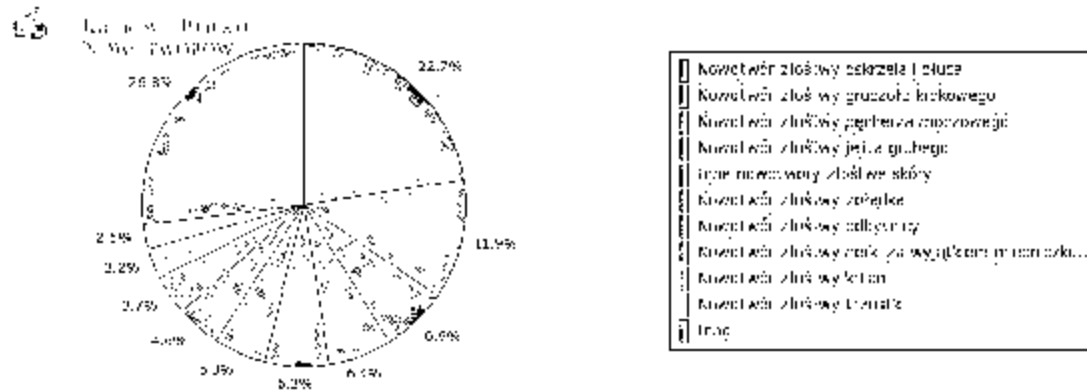
Rak pęcherza moczowego to najczęstszy nowotwór układu moczowego. W 2012 roku zajmował on 5. miejsce pod względem częstości rozpoznawanych nowotworów w Europie (Ferlay 2013). Według globalnych danych w 2012 roku standaryzowany wiekiem współczynnik zapadalności na RPM na świecie w przypadku mężczyzn wynosił 9 na 100 tys. a w przypadku kobiet 2,2 na 100 tys. (GLOBOCAN 2012). W tym samym roku w Europie najwyższą zapadalność została odnotowana w krajach Europy Południowej (33,1 na 100 tys. wśród mężczyzn i 5,8 na 100 tys. wśród kobiet) i w krajach Europy Zachodniej (30,1 na 100 tys. wśród mężczyzn i 6,6 na 100 tys. wśród kobiet), natomiast najniższą zapadalność obserwowano w krajach Europy Północnej. Ponadto większość RPM w momencie rozpoznania nie nacieka mięśniówki właściwej pęcherza moczowego (75-85% przypadków). Szacuje się natomiast, że ok. 15-25% przypadków rozpoznawanych jest w stadium bardziej zaawansowanym, naciekającym mięśniówkę pęcherza (Van den Bosch 2011, Babjuk 2009).

Standaryzowany współczynnik zachorowalności (na 100 000 osób na rok) w 2012 r. w Polsce wyniósł 16,7 dla mężczyzn i 3,6 dla kobiet. **Zajmuje drugie miejsce po raku gruczołu krokowego pod względem częstości występowania spośród nowotworów układu moczowo-płciowego u mężczyzn.** Blisko 80% przypadków występuje u osób >60. rż (Szczekliki 2016).

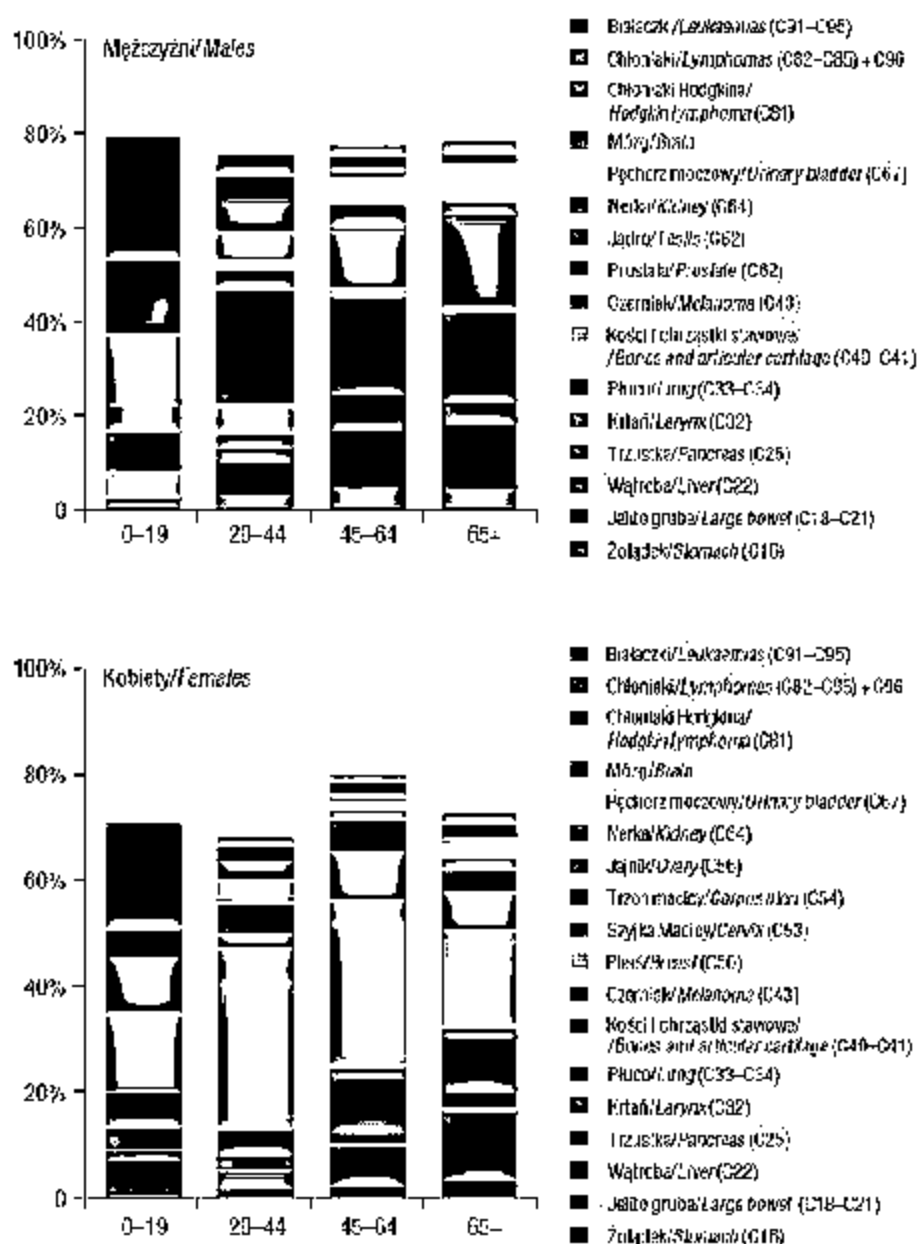
Najnowsze informacje na temat zachorowalności na RPM w Polsce, pochodzące z 2014 roku, zostały opracowane na podstawie danych zebranych w **Krajowym Rejestrze Nowotworów.** Według tych oszacowań **RPM zajmuje 5. miejsce wśród mężczyzn i 14. miejsce wśród kobiet** pod względem częstości rozpoznawanych nowotworów, (Wojciechowska 2014).

Nowotworami złośliwymi najczęściej rejestrowanymi w 2014 roku u mężczyzn były nowotwory złośliwe płuca - 22,7%, gruczołu krokowego - 11,9% i raka pęcherza moczowego - 6,6% (Rys. 2). U kobiet w 2014 roku najczęściej rejestrowany był nowotwór złośliwy sutka - 21,7%, płuca - 8,2% i trzonu macicy - 7,4%, (KRN).

Rys. 2. Struktura zachorowań na nowotwory złośliwe u mężczyzn w 2014 r (KRN).



Rys. 3. Struktura zachorowań na nowotwory złośliwe według płci i wieku w 2014 r (Wojciechowska 2014).



2.1.5.1.2 Chorobowość

Zgodnie z danymi przedstawionymi w Analizie weryfikacyjnej dla produktu leczniczego BCG Medac, które zostały uzyskane z NFZ na temat liczby pacjentów kwalifikowanych do kodu ICD-10: C67, na raka pęcherza moczowego chorowało w 2016 roku w Polsce ponad 100 tys. osób.

Dodatkowo do oszacowania wskaźnika chorobowości dotyczącego raka pęcherza moczowego w Polsce przyjęto za GUS, że szacunkowa liczba ludności w Polsce w końcu 2016 roku wynosiła ponad 38 mln osób.

Mając na uwadze powyższe dane szacuje się, iż chorobowość rejestrowana na 100 tys. ludności w Polsce wynosiła w przypadku raka pęcherza moczowego w 2016 roku około 270.

Tab. 14. Rozpoznania raka pęcherza moczowego w latach 2013-2016 na podstawie danych NFZ (AWA BCG Medac).

Lata	2013	2014	2015	2016
Rozpoznania ICD-10 C67	92 335	94 936	100 744	105 370

2.1.5.1.3 Śmiertelność

Zgodnie z danymi GLOBOCAN w 2012 roku, rak pęcherza moczowego był przyczyną około 165 tys. zgonów na całym świecie. Standaryzowany wiekiem (wg danych globalnych) współczynnik umieralności w grupie mężczyzn wynosi 3,2 na 100 tys. osób, a w grupie kobiet 2,2 na 100 tys. osób. W Europie w 2012 roku odnotowano ponad 50 tys. zgonów, których przyczyną był RPM. Standaryzowane wiekiem (wg danych europejskich) współczynniki umieralności oszacowane dla regionu Unii Europejskiej (EU) wynosiły 8,4 na 100 tys. w grupie mężczyzn i 2,0 na 100 tys. w grupie kobiet (Ferlay 2013, AWA Hexvix).

Najnowsze informacje na temat śmiertelności z powodu RPM w Polsce pochodzą z 2014 roku i zostały opracowane na podstawie danych zebranych w **Krajowym Rejestrze Nowotworów**. Według tych danych RPM był przyczyną 2550 zgonów wśród mężczyzn i 674 zgonów wśród kobiet (standaryzowany wiekiem (wg danych globalnych) współczynnik umieralności wynosił odpowiednio 7,9/100 tys. i 1,4/100 tys.) (Wojciechowska 2014).

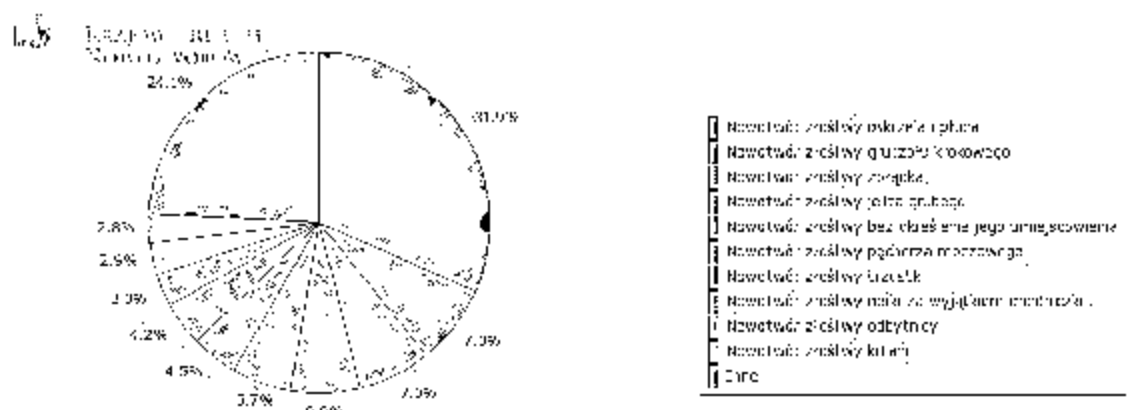
U mężczyzn w 2014 roku największy odsetek zgonów nowotworowych stanowiły zgony z powodu raka płuca - 31,9%, gruczołu krokowego - 7,3%, żołądka - 7,0%, w dalszej kolejności znajdowały się nowotwory złośliwe jelita grubego - 6,6% oraz pęcherza moczowego - 4,5%, (Rys. 4).

Standardowy współczynnik umieralności dla mężczyzn w Polsce dla raka pęcherza moczowego 7,8/105. Wśród kobiet w 2014 roku największy odsetek zgonów nowotworowych stanowiły zgony z powodu raka płuca - 17,1% i sutka - 13,9% (Wojciechowska 2014).

Polska należy do krajów o najwyższym współczynniku umieralności w Europie, co powoduje, że 5-letnie przeżycie chorych mężczyzn wynosiło 61,4%, a kobiet 65,1% w latach 2003-2005 (Wojciechowska 2014). Przyczyną obserwowanej sytuacji może być względnie niski status socjoekonomiczny mieszkańców Polski w porównaniu z mieszkańcami innych krajów Europy, a także niewielki udział w terapii uzupełniających metod leczenia, zwłaszcza w

przypadku nowotworów powierzchniowych. Ponadto, jako potencjalną przyczynę tego stanu, wskazuje się również brak ścisłej współpracy lekarzy urologów i onkologów w odpowiednich obszarach podyktowanych względami medycznymi (Nawrocki 2002). Wydaje się również, iż znaczącą rolę w pogorszeniu rokowania mogą mieć czynniki takie jak: zbyt długi czas upływający od wystąpienia pierwszych objawów do rozpoznania choroby, ograniczenia standardowych metod diagnostycznych oraz brak całkowicie nieodpłatnego dostępu do wysokiej czułości i nowoczesnych technologii diagnostycznych oraz leczniczych.

Rys. 4. Struktura zgonów na nowotwory złośliwe u mężczyzn 2014 r (Wojciechowska 2014).



2.1.5.1 Rak cewki moczowej

Rak cewki moczowej u mężczyzn występuje bardzo rzadko i diagnozowany jest najczęściej w piątej dekadzie życia. Mimo że cewka moczowa u kobiet jest znacznie krótsza niż u mężczyzn, pierwotny rak cewki moczowej u kobiet występuje czterokrotnie częściej i stanowi 1% wszystkich nowotworów układu moczowo-płciowego u kobiet, jest diagnozowany w piątej i szóstej dekadzie życia, a 85% guzów występuje u kobiet rasy kaukaskiej (KRN).

2.1.5.1 Rak miedniczki nerkowej i moczowodu

Nowotwory górnego odcinka dróg moczowych stanowią ~5% wszystkich guzów nerki. Standaryzowany współczynnik zachorowalności (na 100 000 osób na rok) w 2012 r. w Polsce wyniósł 0,5 dla mężczyzn i 0,2 dla kobiet. Rak miedniczki występuje 3-krotnie częściej niż rak moczowodu. Szczyt zapadalności między 50. a 60. rż. (Szczeklik 2016).

2.1.6 Aktualne postępowanie medyczne

2.1.6.1 Rak pęcherza moczowego

W leczeniu pacjentów z RPM wykorzystuje się leczenie chirurgiczne, terapię dopęcherzową, chemioterapię i radioterapię.

Chemioterapia i radioterapia mogą być stosowane zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu ze sobą. Jedyń skuteczną metodą jest leczenie chirurgiczne.

Podstawowe znaczenie przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych ma ocena stopnia zaawansowania nowotworu wynikająca, z prawidłowej identyfikacji charakteru zmian nowotworowych. W przypadku zmian powierzchniowych stanowiących obecnie 75-85% rozpoznań (rak śródnabłonkowy [Tis], brodawkczak ograniczony do błony śluzowej [Ta], guz naciekający błonę podśluzową [T1]) wykonuje się przezcewkową radykalną elektroresekcję guza pęcherza (TURP, TURB). U chorych obciążonych dużym ryzykiem nawrotu choroby stosuje się następnie leczenie adiuwantowe polegające na dopęcherzowym podawaniu szczepionki BCG lub cytostatyku (np. gemcytabina, antracyklina, taksan).

W przypadku chorych z guzem w stadium T2, T3 lub T4a leczenie polega na radykalnej cystektomii (wycięcie pęcherza moczowego z gruczołem krokowym, pęcherzykami nasiennymi i częścią cewki moczowej u mężczyzny, a z macicą, jajowodami, jajnikami i cewką moczową u kobiety). Odprowadzenie moczu uzyskuje się, wszczepiając moczowody bezpośrednio do skóry (obustronnie) lub do izolowanej pętli jelita cienkiego, połączonego z powłokami skórnymi albo odtwarzając pęcherz moczowy z wyizolowanego odcinka jelita i łącząc go pozostawionym odcinkiem cewki moczowej.

U chorych z rozsiałym rakiem pęcherza moczowego wydłużenie przeżycia można uzyskać, stosując radioterapię lub chemioterapię (np. MVAC lub gemcytabinę z cisplatyną) (Wytyczne PTOK 2013, Szczeklik 2016, Więckowska 2015).

2.1.6.1.1 Leczenie chirurgiczne

Przezcewkowa resekcja guza pęcherza moczowego - TURP (inaczej TURBT)

TURP - (ang. transurethral resection of tumor) jest zabiegiem endoskopowym polegającym na resekcji (wycięciu) guza pęcherza moczowego przeprowadzanej przez cewkę moczową. Przezcewkowa resekcja guza pęcherza moczowego poprzedzona jest cystoskopia, w czasie której urolog ocenia wnętrze pęcherza moczowego. Zabieg wykonywany jest w pozycji ginekologicznej.

Standardowo TURP wykonywany jest w znieczuleniu regionalnym lub ogólnym zlożonym. Przezcewkową resekcją guza pęcherza moczowego - TURP wykonywana jest resektoskopem. Resektoskop jest narzędziem, w którym ruch pętli elektrycznej powoduje usuwanie tkanki nowotworowej.

Materiał uzyskany podczas TURP wysyłany jest do badania histopatologicznego. TURP może być jedynym sposobem leczenia w przypadku powierzchniowych raków pęcherza moczowego (nowotwory nienaciekające mięśniówkę ściany pęcherza moczowego). Około 70% raków pęcherza w chwili rozpoznania ma charakter powierzchniowy.

Usunięcie guza przezcewkowe (elektroresekcja przezcewkowa - TURP) jest stosowane w przypadku raków brodawkczakowatych w stopniu zaawansowania Ta, Tis, T1, T2, gdy liczba ognisk jest niewielką zaś stopień atypii niezbyt wysoki. Zabieg TURP można wykonać w stopniu zaawansowania T3a, jeżeli średnica podstawy guza nie jest większa niż 2 cm. W guzach o stopniu zaawansowania T3, T4 zabieg ten może być stosowany jako leczenie paliatywne, podobnie jak w przypadkach guzów o wysokim stopniu złośliwości histologicznej (Szczeklik 2016, Serwis medyczny dla pacjentów i lekarzy).

Całkowite wycięcie pęcherza moczowego (cystektomia)

Całkowite wycięcie pęcherza moczowego (cystektomia) jest zabiegiem o największym stopniu doszczętności. U mężczyzn wycięcie pęcherza moczowego jest związane z wycięciem

prostaty. Zabieg cystektomii wykonuje się u chorych z rakiem niskozróżnicowanym o wysokim stopniu złośliwości - stopień G3, nowotworami naciekającymi szyjkę pęcherza moczowego lub część sterczową cewki moczowej, w przypadku wznowy raka po leczeniu za pomocą innych metod, w przypadku trudnych do opanowania krwawień z guza oraz w raku przedinwazyjnym (Tis) gdy istnieje rozległy naciek nowotworowy lub naciek wieloogniskowy (Szczeklik 2016, Serwis medyczny dla pacjentów i lekarzy).

2.1.6.1.2 Terapię dopęcherzowa

Leczenie polega na bezpośrednim podaniu leków do pęcherza moczowego. Jest stosowana w leczeniu raka pęcherza moczowego. W zależności od stopnia zaawansowania terapia dopęcherzowa może mieć charakter uzupełniający zabieg TURBT lub może stanowić odrębną metodę terapeutyczną. Działanie preparatów dopęcherzowych ogranicza się do tkanki nabłonkowej i w niewielkim stopniu penetruje dalsze warstwy. Dopęcherzowo mogą być podawane immuno- lub chemioterapeutyki. Spośród pierwszej grupy leków stosuje się terapię BCG (Bacillus Calmette- Guerin), polegającą na aktywacji komórek układu odpornościowego do niszczenia komórek nowotworowych poprzez wprowadzenie do pęcherza moczowego odpowiedniego szczepu bakterii. Jako immunoterapeutyk stosuje się również w terapii dopęcherzowej interferon (American Cancer Society). Do podawanych dopęcherzowo chemioterapeutyków należą taksany, mitomycyna C, gemcytabina i antracykliny (doksorubicyna, epirubicyna). Leki te działają jedynie w świetle pęcherza moczowego, nie wpływając na pozostałe narządy (American Cancer Society, Szczeklik 2016, AWA Hexvix).

2.1.6.1.3 Radioterapia

Jest przeprowadzana u pacjentów, którzy nie wyrazili zgody na radykalną cystektomię lub przy przeciwwskazaniach do jej wykonania. Podaje się dawkę 45 Gy na miednicę, a następnie stosuje się boost na guz pęcherza do dawki 65 Gy (Serwis medyczny dla pacjentów i lekarzy).

Istnieje niewiele danych uzasadniających stosowanie uzupełniającej radioterapii po radykalnej cystektomii, ponieważ nie wykazano wpływu takiego postępowania na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego (stwierdzono jedynie zmniejszenie ryzyka wznowy). Niemniej uzupełniająca radioterapia może być rozważana u chorych z cechą pT3-4, zajęciem węzłów chłonnych, resekcją R1 lub nowotworem o dużym stopniu złośliwości (G3). Rekomendowana dawka na obszar łoża pooperacyjnej wynosi około 60 Gy (Wytyczne PTOK 2013).

2.1.6.1.4 Chemioterapia

Chemioterapia neoadiuwantowa

Pojawia się coraz więcej danych uzasadniających zastosowanie chemioterapii neoadiuwantowej przed cystektomią u chorych na raka pęcherza z cechą cT2 lub cT3. W badaniach klinicznych z losowym doбором chorych wykazano korzyść w zakresie czasu przeżycia po zastosowaniu przedoperacyjnej chemioterapii (zwłaszcza u chorych z cechą cT3) – uzyskane wyniki potwierdzono w metaanalizie, w której wykazano znamienne wydłużenie czasu całkowitego przeżycia oraz czasu przeżycia wolnego od choroby po zastosowaniu przedoperacyjnej CTH. Leczenie neoadiuwantowe RPM jest wskazane przede wszystkim u chorych ze stopniem zaawansowania cT3 w dobrym stanie ogólnym (ECOG ≤ 1). Schematy chemioterapii powinny zawierać cisplatynę (GC – gemcytabina i cisplatyna lub M-

VAC – metotreksat, winblastyna, doksorubicyna i cisplatyna; Tab. 16) – podaje się na ogół 3 cykle (Wytyczne PTOK 2013).

Tab. 15. Schematy chemioterapii w raku pęcherza moczowego.

Schemat	Lek	Dawka	Rytm
GC	Gemcytabina	1000 mg/m ² i.v. – dzień 1., 8. i 15.	Co 28 dni
	Cisplatyna	75 mg/m ² i.v. – dzień 1.	
M-VAC	Metotreksat	30 mg/m ² i.v. – dzień 1., 15. i 22.	Co 28 dni
	Winblastyna	3 mg/m ² i.v. – dzień 2., 15. i 22.	
	Doksorubicyna	30 mg/m ² i.v. – dzień 2.	
	Cisplatyna	70 mg/m ² i.v. – dzień 2.	
GP	Gemcytabina	1000 mg/m ² i.v. – dzień 1., 8. i 15.	Co 28 dni
	Paklitaksel	200 mg/m ² i.v. – dzień 1.	

Jeśli GFR < 60 ml/min, zamiast cisplatyny można stosować karboplatynę w dawce 4,5 x AUC.

Chemioterapia uzupełniająca

Rola chemioterapii uzupełniającej radykalny zabieg operacyjny u chorych na RPM jest niepewna i nie jest ona postępowaniem standardowym (nie wykazano jednoznacznie korzyści). Uważa się jednak, że zastosowanie leczenia uzupełniającego można rozważać u chorych na raka wywodzącego się z nabłonka przejściowego szerzącego się pozapęcherzowo (≥ pT3), z zajęciem węzłów chłonnych lub z innymi czynnikami ryzyka (np. zajęciem naczyń). Chorzy powinni otrzymać przynajmniej 3 cykle CTH zawierającej cisplatynę (schematy GC lub M-VAC). Stosowanie CTH uzupełniającej może dotyczyć wyłącznie chorych w dobrym stanie sprawności ogólnej, którzy nie otrzymali leczenia neoadiuwantowego (Wytyczne PTOK 2013).

Chemioterapia paliatywna

U około połowy chorych na RPM po cystektomii dochodzi do nawrotu choroby. W zdecydowanej większości przypadków nawrót ma charakter przerzutów w odległych narządach, a tylko u około 10-30% stwierdza się izolowaną wznowę miejscową. U chorych z przerzutami odległymi lub nieresekcyjną wznową należy rozważyć zastosowanie systemowej chemioterapii. Dobór schematu leczenia zależy od wielu czynników (przede wszystkim od obecności chorób towarzyszących oraz stanu ogólnego chorych). Długotrwałe przeżycia po zastosowaniu wielolekowej chemioterapii obserwowano jedynie u chorych w dobrym stanie ogólnym, bez przerzutów do kości i narządów wewnętrznych (wątroby, płuc), z prawidłowym stężeniem dehydrogenazy młeczanowej i fosfatazy zasadowej. Wartość chemioterapii jest minimalna, a jej tolerancja bardzo zła u chorych w złym stanie ogólnym z rozsiewem narządowym – u takich osób standardem postępowania jest leczenie objawowe (Wytyczne PTOK 2013).

Najczęściej stosowanymi schematami chemioterapii w leczeniu RPM są GC oraz M-VAC. W badaniu klinicznym z randomizacją porównano oba schematy u chorych na uogólnionego

RPM, wykazując ich porównywalną skuteczność, jednak schemat GC był mniej toksyczny. Schemat GC uważa się obecnie za standard w pierwszej linii leczenia paliatywnego chorych na zaawansowanego/uogólnionego RPM. Mediana czasu przeżycia chorych otrzymujących schemat GC lub M-VAC wynosi 12-30 miesięcy, a długotrwałe przeżycia obserwuje się u około 15% leczonych chorych. Ocena odpowiedzi na terapię jest przeprowadzana po podaniu 2-3 cykli chemioterapii, a leczenie kontynuuje się do 5-6 cykli jedynie u chorych odnoszących korzyść kliniczną przy akceptowalnej toksyczności leczenia. W przypadku chorych z nieprawidłową czynnością nerek zamiast cisplatyny stosuje się karboplatinę, jednak nie wykazano równoważnej skuteczności obu leków. Część chorych niekwalifikujących się do podania analogu platyny może odnieść korzyść z monoterapii gemcytabiną lub podania schematu zawierającego paklitaksel i gemcytabinę (Wytyczne PTOK 2013).

Winflunina w drugiej linii leczenia u osób leczonych wcześniej schematami zawierającymi cisplatynę wpływa na marginalne przedłużenie czasu przeżycia w porównaniu z leczeniem wyłącznie objawowym, kosztem większej toksyczności. Chorych na nieoperacyjnego raka z nabłonka przejściowego o lokalizacji pozapęcherzowej (moczowód, miedniczka nerkowa) leczy się według takich samych zasad jak chorych na RPM (Wytyczne PTOK 2013).

2.1.6.2 Rak cewki moczowej

Leczeniem raka cewki moczowej jest zabieg urologiczny. Ze względu na stosunkowo łatwy dostęp do guza możliwe jest wykonanie kilku rodzajów operacji:

- chirurgii z otwartego cięcia (z przecięciem cewki moczowej),
- elektroresekcji z wycięciem,
- chirurgii laserowej,
- usunięcia cewki moczowej i pęcherza moczowego,
- usunięcia pęcherza moczowego i gruczołu krokowego,
- usunięcia całkowitego lub niecałkowitego prącia.

Leczeniem systemowym (w przypadku stwierdzenia rozsiewu choroby w postaci przerzutów) jest chemioterapia dożylna lub doustna. Najczęściej wykorzystuje się cisplatynę, winkrystynę oraz metotreksat. Ze względu na działanie ogólnoustrojowe, chemioterapia może wywierać działania niepożądane, takie jak niedokrwistość, zmęczenie, utrata włosów, utrata apetytu, wymioty, nudności, suchość w jamie ustnej, duszność, zwiększone ryzyko rozległych krwotoków i skłonność do tworzenia się siniaków.

Dużą rolę w leczeniu raka cewki moczowej pełni również radioterapia, którą może być stosowana jako leczenie pierwotne (czyli główne) oraz uzupełniające z chemioterapią i/lub operacją. Sugeruje się, że radioterapia jest odpowiednim rodzajem terapii w przypadku małych zaawansowanych zmian nowotworowych w cewce moczowej.

W przypadku guzów w niskim stopniu zaawansowania rokowanie jest stosunkowo dobre - większość chorych (ponad 80 %) przeżywa okres 5 lat. Prognoza znacznie się pogarsza w przypadku stwierdzenia dużego miejscowego zaawansowania guza lub przerzutów odległych (5-letnie przeżycie jest niższe niż 50 %) (Szczeklik 2016).

2.1.6.3 Rak miedniczki nerkowej i moczowodu

Leczeniem z wyboru jest radykalna nefrektomia z usunięciem moczowodu oraz części pęcherza moczowego przy ujściu moczowodu, wraz z okolicznymi węzłami chłonnymi. W wybranych przypadkach (guz w jednej nerce, guz obustronny, nefropatia bałkańska, szczególnie predyspozycje do nawrotu choroby) wykonuje się operację oszczędzającą (operację nerkooszczędzającą lub ureterektomię). W przypadku niewielkich guzów istnieje możliwość leczenia endoskopowego lub przezskórnego.

W przypadku choroby zaawansowanej lub wznowy stosuje się chemioterapię (metrotreksat, winblastyna, doksorubicyna, cisplatyna - schemat MVAC) lub radioterapię (Szczeklik 2016).

2.1.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono w 7.08.2017 r. Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- **Wytyczne polskie**
 - PTOK 2013 (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej),
- **Wytyczne zagraniczne**
 - NCCN 2017 (National Comprehensive Cancer Network),
 - EAU 2016 (European Association of Urology),
 - ASCO 2016 (American Society of Clinical Oncology),
 - NICE 2015 (National Institute for Health and Care Excellence),
 - CUA 2015 (Canadian Urological Association),
 - ESMO 2014 (European Society for Medical Oncology),
 - BAUS / BUG / ABC 2013 (Bladder cancer: ESMO Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up),
 - RACGP 2011 (The Royal Australian College of General Practitioners),
 - JUA 2009 (Japanese Urological Association).

Tab. 16. Analiza wytycznych obowiązujących w diagnostyce i terapii raka urotelialnego dolnych dróg moczowych: raka pęcherza moczowego (bladder cancer).

Nazwa organizacji / rok	Zalecenia diagnostyczne	Zalecenia terapeutyczne	
Wytyczne polskie			
PTOK 2013 www.ptok.pl	RPM nienaciekający i naciekający mięśniówkę: <ul style="list-style-type: none"> • Badanie przedmiotowe - badanie dwuręczne przezodbytnicze lub przezpochwowe • Badania laboratoryjne krwi i moczu • Wstępne badania obrazowe (USG, urografia, RTG klatki piersiowej, cytologia osadu moczu lub poptuczyn pęcherza) • Cystoskopia z oceną patomorfologiczną (właściwe rozpoznanie) • Zabieg TURBT i/lub biopsja (właściwe rozpoznanie histopatologiczne) Uzupełniające badania obrazowe (MRI, CT, scyntygrafia, RTG klatki piersiowej)	Rak nienaciekający mięśniówki: <ul style="list-style-type: none"> • TURBT (Ta-T1) - w zależności od ryzyka nawrotu i progresji zalecane jest podanie chemioterapii w postaci jednorazowej wlewki dopęcherzowej po zabiegu TURBT ± chemioterapia podtrzymująca, • Immunoterapia BCG - w przypadku zmian o wysokim ryzyku nawrotu, zmian CIS, • Wczesna cystektomia lub terapia dopęcherzowa (BCG; chemioterapia) w przypadku zmian T1G3, • TURBT powtarza się po 2-6 tyg. w przypadku niedoszczętnego pierwszego zabiegu lub wykrycia w 	Rak naciekający mięśniówkę: <ul style="list-style-type: none"> • Radykalna cystektomia (≥T2), • Neoadjuwantowa chemioterapia zawierająca cisplatynę lub chemioterapia adjuwantowa - w zależności od stopnia zaawansowania, • Po cystektomii można także zastosować radioterapię, • Chemioterapią systemową - w przypadku choroby zaawansowanej (uogólnionej), • Radioterapią, TURBT, z radio i chemioterapią - w szczególnych sytuacjach klinicznych (brak możliwości wykonania cystektomii).

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Nazwa organizacji / rok	Zalecenia diagnostyczne	Zalecenia terapeutyczne	
		badaniu histologicznym w materiale z pierwszej, TURBT nowotworu o wysokim stopniu złośliwości i/lub zmian T1. <ul style="list-style-type: none"> • Brak informacji na temat leczenia niwolumabem. 	Brak informacji na temat leczenia niwolumabem.
Wytoczne zagraniczne			
NCCN 2017 www.nccn.org	U pacjenta z podejrzeniem RPM zaleca się wykonanie: cystoskopii i cytologii osadu moczu, następnie w zależności od wstępnego rozpoznania wykonywane są pozostałe badania.	RPM nie naciekający mięśniówki: <ul style="list-style-type: none"> • TURBT (Ta-T1 i CIS) - w zależności od ryzyka nawrotu i progresji zaleca się stosowanie chemioterapii w postaci wlewk dopęcherzowych po zabiegu TURBT, chemioterapii adjuwantowej lub immunoterapii, • W przypadku zmian CIS zaleca się stosowanie immunoterapii BC. 	RPM naciekający mięśniówkę: <ul style="list-style-type: none"> • Cystektomia (radykałna lub częściowa) ($\geq T2$), • Neoadjuwantowa chemioterapia lub okotozabiegowa radio- lub chemioterapia - w zależności od stopnia zaawansowania choroby, • Chemioterapią lub chemioterapią z radioterapią lub cystektomią z chemioterapią - w przypadku choroby zaawansowanej (ogólnionej),

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Nazwa organizacji / rok	Zalecenia diagnostyczne	Zalecenia terapeutyczne	
			<ul style="list-style-type: none"> • <u>NCCN rekomenduje włączenie atezolizumabu i niwolumabu w drugiej linii leczenia raka urotelialnego lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.</u> • W szczególnych sytuacjach klinicznych (np. brak możliwości wykonania cystektomii) u pacjentów stosuje się: TURBT, TURBT z chemioterapią adjuwantową, neoadjuwantową, chemioterapia z częściową cystektomią, TURBT z radioterapią ± chemioterapią.
<p>EAU 2016 www.uroweb.org</p>	<p>Rak nie naciekający i naciekający mięśniówkę:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wstępne badania obrazowe (USG i urografia/urografia metodą CT), 	<p>Rak nie naciekający mięśniówki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TURBT (T_a-T₁) - w zależności od ryzyka zalecane jest podanie 	<p>Rak naciekający mięśniówkę:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Radykalna cystektomia (T2-T4a, N0-Nx, M0), • Chemioterapia neoadjuwantowa

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanymi lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Nazwa organizacji / rok	Zalecenia diagnostyczne	Zalecenia terapeutyczne	
	<ul style="list-style-type: none"> • Cytologia osadu moczu ± badanie markerów nowotworowych, • Cystoskopia w świetle białym (właściwe rozpoznanie), • Zabieg TURBT i/lub biopsja (właściwe rozpoznanie histopatologiczne), • Biopsja z wykorzystaniem PDD (HAL lub ALA) w przypadku podejrzenia zmian CIS lub zmian o wysokiej złośliwości (dodatni wynik cytologii osadu moczu lub nawrót nowotworu u pacjenta z wcześniejszymi zmianami o wysokim stopniu złośliwości), • Uzupełniające badania obrazowe (MRI, CT, scyntygrafia, urografia metodą CT/ urografia). 	<p>chemioterapii w postaci jednorazowej wlewki dożołowej po zabiegu TURBT ± chemioterapii podtrzymującej,</p> <ul style="list-style-type: none"> • Immunoterapia BCG - w przypadku zmian o średnim i wysokim ryzyku progresji oraz zmian CIS, • Cystektomia - u pacjentów z najwyższym ryzykiem progresji, • Brak informacji na temat leczenia niwolumabem. 	<p>zawierająca cisplatynę, chemioterapia adjuwantowa w ramach badań klinicznych lub zawierająca cisplatynę, jeśli nie podawano w ramach terapii neoadjuwantowej - w zależności od stopnia zaawansowania,</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chemioterapia - w przypadku choroby zaawansowanej (uogólnionej), • Paliatywna cystektomia - w przypadku choroby zaawansowanej lokalnie, • W sytuacji braku możliwości wykonania cystektomii zalecane są: TURBT, radioterapia, TURBT z radio- i chemioterapią, • Brak informacji na temat leczenia niwolumabem.
<p>ASCO 2016* www.asco.org</p>	<ul style="list-style-type: none"> • W przypadku podejrzenia MBC, w opisie badania cystoskopowego należy podać wszystkie cechy makroskopowe guza: 	<p>Niepowodzenie po leczeniu raka nienaciekającego warstwy mięśniowej</p>	

Nazwa organizacji / rok	Zalecenia diagnostyczne	Zalecenia terapeutyczne
	<p>umiejscowienie, rozmiar, liczbę i wygląd zmian oraz wszelkie inne nieprawidłowości w zakresie błony śluzowej. Należy sporządzić mapę pęcherza moczowego (ASCO: jeśli jest to możliwe).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Biopsję cewki sterkowej należy wykonać w przypadku: a) dodatniego wyniku badania cytologicznego moczu bez uwidocznienia guza w pęcherzu lub b) nieprawidłowości w wyglądzie cewki sterkowej. (ASCO: Dodatkowo należy rozważyć pobranie wycinków z cewki sterkowej w przypadku umiejscowienia guza w szyi pęcherza lub w razie obecności/podejrzenia raka in situ). • Jeśli nie wykonano biopsji podczas procedury wstępnej, powinno się ją wykonać podczas następującej po niej resekcji. • W przypadku kobiet, u których wytwarza się ortotopowy pęcherz zastępczy, wymagane są informacje (łącznie z oceną histopatologiczną) dotyczące stanu szyi pęcherza i marginesu od ujścia cewki moczowej; uzyskane przed lub w trakcie (ASCO: cystektomii). • W opisie badania histopatologicznego powinny się znaleźć informacje na temat stopnia złośliwości mikroskopowej (ASCO: budowy, histopatologicznej), głębokości naciekania oraz 	<ul style="list-style-type: none"> • We wszystkich przypadkach guzów T1 o dużym ryzyku progresji (np. wysoki stopień złośliwości, wielogniskowość, rak in situ, rozmiar guza - zgodnie z zaleceniami opracowanymi przez EAU dla raków nienaciekających warstwy mięśniowej), opcją jest niezwłoczne leczenie radykalne, • Wszystkim chorym, u których rozpoznano raka T1, po niepowodzeniu terapii dōpęcherzowej, należy zaproponować leczenie radykalne. <p>Chemioterapia neoadiuwantowa</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku raka pęcherza moczowego w stopniu zaawansowania T2-4a cN0M0 zaleca się chemioterapię neoadiuwantową z użyciem schematów z cisplatyną, • Nie zaleca się takiego postępowania u chorych, którzy nie kwalifikują się do terapii cisplatyną (ASCO: chyba że celem postępowania jest zmniejszenie zaawansowania guza pierwotnie nieresekcyjnego). <p>Radioterapia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie zaleca się stosowania przedoperacyjnej radioterapii w celu zwiększenia przeżywalności. (Uwaga! Jedyne zalecenie EAU nie zaaprobowane przez ASCO po analizie odpowiedniego piśmiennictwa brzmi następująco: przedoperacyjna radioterapia zastosowana w leczeniu MBC może skutkować zmniejszeniem stopnia zaawansowania choroby po 4-6 tygodni). <p>Radykalna cystektomia i odprowadzanie moczu</p>

Nivolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanymi lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Nazwa organizacji / rok	Zalecenia diagnostyczne	Zalecenia terapeutyczne
	<p>obecności blaszki właściwej i tkanki mięśniowej w preparacie.</p> <ul style="list-style-type: none"> Wszystkie decyzje odnośnie do przeprowadzenia leczenia oszczędzającego lub radykalnej cystektomii u starszych chorych na MBC powinny się opierać na informacjach dotyczących: stopnia zaawansowania choroby (ASCO: stanu czynnościowego pęcherza oraz przewidywanej tolerancji dla rozległej operacji, radioterapii i/lub chemioterapii). Jednocześnie podkreśla się, że skala American Society of Anesthesiologists (ASA) nie ocenia występowania chorób współistniejących i nie powinna być brana pod uwagę w tym kontekście. 	<ul style="list-style-type: none"> Cystektomię u chorych na MBC należy przeprowadzić w ciągu 3 miesięcy od rozpoznania, w celu zmniejszenia ryzyka progresji oraz zgonu związanego z nowotworem (ASCO: z wyjątkiem chorych poddawanych neoadiuwantowej chemioterapii), Przed cystektomią pacjenta należy wyczerpująco poinformować o korzyściach i potencjalnym ryzyku związanym z wszystkimi alternatywnymi sposobami postępowania. Ostateczna decyzja powinna być wynikiem dyskusji pomiędzy chorym i chirurgiem, W przypadku nieobecności przeciwwskazań i jednocześnie niestwierdzenia guza w cewce moczowej lub na poziomie odcięcia cewki, oprócz nadpęcherzowego odprowadzenia moczu (wstawki jelitowej), należy chorym obu płci zaproponować wykonanie ortotopowego pęcherza zastępczego, Nie zaleca się przedoperacyjnej radioterapii u chorych kwalifikowanych do radykalnej cystektomii z odprowadzeniem moczu, Przedoperacyjne przygotowanie jelita nie jest konieczne. Szybkie uruchomienie chorego i przyspieszona rehabilitacja zgodnie z duchem fast track surgery może skrócić czas powrotu prawidłowej czynności przewodu pokarmowego, W przypadku raka T2-4a NOMD oraz raka nienaciekającego warstwy mięśniowej, ale charakteryzującego się dużym ryzykiem niepowodzenia, zaleca się radykalną cystektomię. (ASCO: Leczenie oszczędzające oparte na

Nivolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Nazwa organizacji / rok	Zalecenia diagnostyczne	Zalecenia terapeutyczne
		<p>chemioradioterapii można zaproponować wybranym chorym na MBC.),</p> <ul style="list-style-type: none"> • Integralną częścią cystektomii powinna być limfadenektomia, • Jeśli margines operacyjny od strony cewki moczowej jest wolny, cewkę można zaoszczędzić; jeśli nie wytwarza się zastępczego pęcherza moczowego, to (ASCO: u mężczyzn) należy regularnie kontrolować kikut cewki, • Dopuszcza się operacje minimalnie inwazyjne: laparoskopowe lub robotowe, jednak dostępne dane nie są wystarczające, aby ocenić zalety i wady tych metod w odniesieniu do wyników onkologicznych i czynnościowych. <p>Paliatywna cystektomia</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem pęcherza (T4b), pierwotna radykalna cystektomia ma charakter postępowania paliatywnego. Operację taką można zaproponować w przypadku obecności objawów choroby, <p>Leczenie oszczędzające narząd</p> <ul style="list-style-type: none"> • Elektroresekcja przezcewkowa (TURB) jako wyłączna metoda terapii w większości przypadków nie prowadzi do wyleczenia, • Nie zaleca się samodzielnej radioterapii jako postępowania pierwotnego w przypadku ograniczonego raka pęcherza moczowego,

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Nazwa organizacji / rok	Zalecenia diagnostyczne	Zalecenia terapeutyczne
		<ul style="list-style-type: none"> • Nie zaleca się samodzielnej chemioterapii jako postępowania pierwotnego w przypadku ograniczonego raka pęcherza moczowego, • Preferowaną metodą leczenia, stosowaną z intencją wyleczenia pacjenta, jest (ASCO: neoadiuwantowa chemioterapia z następową radykalną cystektomią lub chemioradioterapia i oszczędzenie pęcherza). Metody te są skuteczniejsze niż samodzielna radioterapia. Jednakże leczenie skojarzone z oszczędzeniem pęcherza moczowego można proponować (jako alternatywę dla cystektomii) właściwie wybranym pacjentom. (ASCO: Ponadto, takie postępowanie może być odpowiednie u niektórych chorych, u których nie można wykonać cystektomii). <p>Chemioterapia uzupełniająca</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku raka pęcherza T3/4 i/lub pN+ można zaproponować chemioterapię uzupełniającą (schematy z cisplatyną), o ile nie stosowano chemioterapii neoadiuwantowej, • (ASCO: Zaleca się stosowanie chemioterapii neoadiuwantowej, a chemioterapię uzupełniającą można proponować chorym należącym do grupy dużego ryzyka niepowodzenia, którzy nie zostali poddani leczeniu neoadiuwantowemu). <p>Choroba przerzutowa</p> <ul style="list-style-type: none"> • W pierwszej linii leczenia u chorych w dobrym stanie sprawności (kwalifikujących się do leczenia cisplatyną) należy stosować schematy z cisplatyną (ASCO: GC, MVAC

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Nazwa organizacji / rok	Zalecenia diagnostyczne	Zalecenia terapeutyczne	
		<p>lub HD-MVAC z czynnikami wzrostu neutrofilów). Nie zaleca się stosowania karboplatyny i schematów niezawierających pochodnych platyny,</p> <ul style="list-style-type: none"> • W pierwszej linii leczenia pacjentów niekwalifikujących się do terapii cisplatyną należy stosować schematy zawierające karboplatynę lub leki stosowane w monoterapii. U chorych w stanie sprawności (PS) 2 i z upośledzoną funkcją nerek, jak również w grupie chorych PS 0 i PS 1 ze złym rokowaniem według klasyfikacji Bajorina i upośledzoną funkcją nerek, zaleca się schematy z karboplatyną (w szczególności karboplatyna + gemcytabina), • U chorych z progresją po leczeniu z użyciem pochodnych platyny; zaleca się (ASCO: udział w badaniach klinicznych). Alternatywnie można zaproponować monoterapię paklitakselem, docetakselem lub winfluniną - jeśli jest dostępna), • W leczeniu przerzutów w kościach (ASCO: można) stosować kwas zoledronowy lub denosumab. <p>Brak informacji na temat leczenia niwolumabem.</p>	
<p>NICE 2015 www.nice.org.uk</p>	<p>RPM nienaciekający i naciekający mięśniówkę:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Badania laboratoryjne krwi i moczu, • Wstępne badania obrazowe (USG i urografia) Cystoskopia w świetle białym (właściwe rozpoznanie), 	<p>RPM nie naciekający mięśniówki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TURBT - dla guzów niskiego ryzyka, • U pacjentów z guzami pośredniego ryzyka 	<p>RPM naciekający mięśniówkę:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Radykalna cystektomia (>pT2), • Uzupełniająco zalecane: jest poddanie chemioterapii neoadjuwantowej i

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Nazwa organizacji / rok	Zalecenia diagnostyczne	Zalecenia terapeutyczne	
	<ul style="list-style-type: none"> • Zabieg TURBT i/lub biopsja (rozpoznanie histopatologiczne), • Uzupełniające badania obrazowe (MRI, CT). 	<p>rekomenduje się leczenie dopęcherzowe mitomycyną C,</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku zmian CIS i Ta-T1G3 zalecana immunoterapia BCG lub radykalna cystektomia, • Brak informacji na temat leczenia niwolumabem. 	<p>adjuwantowej, zwłaszcza w ramach badań klinicznych,</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku choroby zaawansowanej (uogólnionej) zalecana jest paliatywna chemioterapia lub radioterapia, • Brak informacji na temat leczenia niwolumabem.
<p>CUA 2015 www.clinicalurology.com</p>	<p>W zaleceniach nie opisano algorytmu postępowania diagnostycznego.</p>	<p>RPM nie naciekający mięśniówki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TURBT (Ta-Tis) - pacjenci z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego, • Po wykonaniu zabiegu TURBT należy podać wlewkę chemioterapii, jednak nie u pacjentów z podejrzeniem perforacji pęcherza lub rozległą resekcją, • Leczenie BCG w ramach indukcji + terapii podtrzymującej jest standardem postępowania medycznego w leczeniu nieinwazyjnego raka pęcherza moczowego, • Pacjenci z grupy wysokiego ryzyka powinni być poddani 3-letniej terapii prątkami BCG w ramach leczenia podtrzymującego, • U chorych opornych na leczenie prątkami BCG należy przeprowadzić radykalną cystektomię. 	

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Nazwa organizacji / rok	Zalecenia diagnostyczne	Zalecenia terapeutyczne	
		<ul style="list-style-type: none"> Brak informacji na temat leczenia niwolumabem. 	
<p>ESMO 2014 www.esmo.org</p>	<p>RPM nienaciekający i naciekający mięśniówkę:</p> <ul style="list-style-type: none"> Badanie przedmiotowe (badanie dwuręczne) Badanie obrazowe (USG), Badania laboratoryjne krwi i moczu, Cystoskopia (właściwe rozpoznanie), Zabieg TURBT i/lub biopsja (właściwe rozpoznanie histopatologiczne), Uzupełniające badania obrazowe (MRI, CT). 	<p>RPM nie naciekający mięśniówki:</p> <ul style="list-style-type: none"> TURBT - może być powtórzony w przypadku RPM o wysokim ryzyku, Terapią dopęcherzową - jest uzupełnieniem zabiegu TURBT w zależności od ryzyka nawrotu i progresji, Cystektomia - w przypadku zmian CIS i T1G3; Brak informacji na temat leczenia niwolumabem. 	<p>RPM naciekający mięśniówkę:</p> <ul style="list-style-type: none"> Radyczną cystektomią z wycięciem węzłów chłonnych (w przypadku choroby lokalnie zaawansowanej), Chemioterapią neoadjuwantową lub adjuwantową w zależności od stopnia zaawansowania choroby (w przypadku zaawansowanej choroby), Radioterapia i chemioterapia w przypadku choroby lokalnie zaawansowanej, Paliatywna radioterapia w celu złagodzenia objawów choroby (ból i krwawienia), W szczególnych sytuacjach klinicznych (np. brak możliwości wykonania cystektomii) zaleca się zastosowanie radioterapii

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanymi lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Nazwa organizacji / rok	Zalecenia diagnostyczne	Zalecenia terapeutyczne	
			lub radioterapii z terapią systemową, a-także TURBT, TURBT z radioterapią, TURBT z chemioterapią lub TURBT z radio- i chemioterapią, <ul style="list-style-type: none"> • Brak informacji na temat leczenia niwolumabem.
BAUS / BUG / ABC 2013 www.baus.org.uk www.bug.uk.com	RPM nienaciekający i naciekający mięśniówkę: <ul style="list-style-type: none"> • Badania obrazowe (USG, urografia, CT) Cytologią osadu moczu • Cystoskopia w świetle białym (właściwe rozpoznanie) • Diagnostyka fotodynamiczna (HAL lub ALA), która może stanowić pomocne narzędzie wśród pacjentów; • z podejrzeniem RPM na podstawie pozytywnej cytologii osadu moczu i negatywnego wyniku cystoskopii przesiewowej oraz negatywnego wyniku wstępnych badań obrazowych • z podejrzeniem zmian CIS na podstawie cytologii osadu moczu lub u pacjentów, u których w przeszłości występował RPM o wysokim stopniu złośliwości • Ocena histopatologiczna 	RPM nie naciekający mięśniówki: <ul style="list-style-type: none"> • TURBT - w zależności od ryzyka nawrotu i progresji zalecane podanie chemioterapii w postaci jednorazowej wlewki dopięcherzowej lub immunoterapii BCG po zabiegu TURBT, • Immunoterapia BCG - w przypadku zmian o wysokiej złośliwości (pTa/T1G3, pT1/G2 z guzem >3 cm lub nowotworem wielogniskowym) lub zmian CIS, • U pacjentów z wielogniskowymi 	RPM naciekający mięśniówki: <ul style="list-style-type: none"> • Cystektomia lub radioterapią (T2-T4, N0-Nx, M0), • Chemioterapia lub radioterapia neoadjuwantowa - w zależności od stopnia zaawansowania, • W przypadku pacjentów odpowiadających na chemioterapie neoadjuwantową preferowanym postępowaniem jest radioterapia zamiast cystektomii, • W przypadku choroby zaawansowanej zalecana

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanymi lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Nazwa organizacji / rok	Zalecenia diagnostyczne	Zalecenia terapeutyczne	
	<ul style="list-style-type: none"> • Uzupelniajace badania dotyczace wydolnosci nerek lub oznaczenie wspolczynnika przesaczenia kletbuszkowego, ocena funkcjonowania watroby, biochemia kosci oraz badania krwi • Uzupelniajace badania obrazowe (MRI, CT). 	<p>zmianami, utrudniona ocena zaawansowania i CIS konieczne jest przeprowadzenie ponownego TURBT w okresie 2-6 tyg. po pierwszym zabiegu,</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z RPM o wysokim stopniu zlosliwosci mozna rozwazyc wczesna cystektomie, • Brak informacji na temat leczenia niwolumabem. 	<p>chemioterapia systemowa lub radioterapia paliatywna, majaca na celu lagodzenie objawow choroby,</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak informacji na temat leczenia niwolumabem.
<p>RACGP 2011 www.racgp.org.uk</p>	<p>RPM nienaciekajacy i naciekajacy miesniowke:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cytologia osadu moczu • Badania obrazowe (urografia metoda CT, MRI, USG) • Cystoskopia (wlasciwe rozpoznanie) • Zabieg TURBT i/lub biopsja (wlasciwe rozpoznanie histopatologiczne) • Uzupelniajace badania obrazowe (CT, scyntygrafia, pozytonowa emisyjna tomografia komputerowa) 	<p>RPM nie naciekajacy miesniowki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TURBT, • Pojedyncza dawka chemioterapii dopelcherzowej jako uzupelnienie zabiegu TURBT, • W przypadku zmian CIS i zmian o wysokiej zlosliwosci zaleca sie stosowanie adjuwantowej immunoterapii BCG, 	<p>RPM naciekajacy miesniowke:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cystektomia, • Chemioterapia neoadjuwantowa lub adjuwantowa, zalecana dodatkowo w zalezności od stopnia zaawansowania choroby. • W przypadku choroby zaawansowanej (uogolnionej) nie zaleca sie wykonania cystektomii. Wytyczne jednak dopuszczaja stosowanie

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Nazwa organizacji / rok	Zalecenia diagnostyczne	Zalecenia terapeutyczne	
		<ul style="list-style-type: none"> • Brak informacji na temat leczenia niwolumabem. 	<p>paliatywnej cystektomii w celu złagodzenia bólu lub ograniczenia krwawienia oraz paliatywnej radioterapii łagodzącej objawy choroby,</p> <ul style="list-style-type: none"> • W szczególnych sytuacjach klinicznych (np. brak możliwości wykonania cystektomii) u pacjentów stosuje się TURBT z chemio- i radioterapią, <p>Brak informacji na temat leczenia niwolumabem.</p>
<p>JUA 2009- https://www.urol.or.jp/en</p>	<p>RPM nienaciekający i naciekający mięśniówkę:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wstępne badania obrazowe (urografia i USG) Cytologia osadu moczu • Cystoskopia (właściwe rozpoznanie) • Zabieg TURBT i/lub biopsja (właściwe rozpoznanie histopatologiczne) Uzupelniające badania obrazowe (MRI; CT; scyntygrafia) 	<p>RPM nie naciekający mięśniówki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TURBT, <ul style="list-style-type: none"> ◦ W zależności od ryzyka nawrotu i progresji zaleca się stosowanie chemioterapii w postaci jednorazowej wlewki dopęcherzowej po zabiegu TURBT, 	<p>RPM naciekający mięśniówkę:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Radykalna cystektomia (>T2 lub TxN1M1); <ul style="list-style-type: none"> ◦ W zależności od stopnia zaawansowania choroby zalecana jest dodatkowo chemioterapia neoadjuwantowa ± radioterapia, • W przypadku choroby zaawansowanej

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Nazwa organizacji / rok	Zalecenia diagnostyczne	Zalecenia terapeutyczne	
		<p>chemioterapii podtrzymującej oraz immunoterapii BCG,</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku zmianach CIS zalecana immunoterapia BCG, • Brak informacji na temat leczenia niwolumabem. 	<p>(uogólnionej) zalecana jest chemioterapia systemowa,</p> <ul style="list-style-type: none"> • W szczególnych sytuacjach klinicznych (np. brak możliwości wykonania cystektomii) u pacjentów stosuje się: TURBT, częściową cystektomię, TURBT z chemio- i radioterapią, • Brak informacji na temat leczenia niwolumabem.

Opracowano na podstawie AWA Hexvix: Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Hexvix (heksyl aminolewulinianu) w ramach programu lekowego: "Leczenie raka pęcherza moczowego z wykorzystaniem heksylu aminolewulinianu podczas zabiegu przezcewkowej resekcji guza pęcherza moczowego (ICD-10 C67)". Nr: AOTM-OT-4351-10/2015.

* Leczenie raka pęcherza moczowego naciekającego warstwę mięśniową oraz raką pęcherza z przerzutami odległymi - Podsumowanie stanowiska European Association of Urology (2013) z modyfikacjami American Society of Clinical Oncology (2016).

TURBT (ang. Transurethral Resection of Bladder Tumor), Elektroresekcja guza pęcherza moczowego; CT (ang. Computed tomography), Tomografia komputerowa; MRI (ang. magnetic resonance imaging), rezonans magnetyczny; CIS - rak miejscowy; PDD - diagnostyka fotodynamiczna; BCG - immunoterapia preparatem zawierającym Bacillus Calmette-Guérin.

Tab. 17. Analiza wytycznych obowiązujących w terapii raka urotelialnego dolnych dróg moczowych: pierwotnego raka cewki moczowej (ang. primary urethral carcinoma).

Nazwa organizacji / rok	Zalecenia terapeutyczne
EAU 2016	<p>Leczenie miejscowego pierwotnego raka cewki moczowej u mężczyzn:</p> <ul style="list-style-type: none">• W miejscowych guzach przedniej cewki alternatywą w stosunku do pierwotnego wycięcia cewki moczowej zalecany jest zabieg chirurgiczny oszczędzający pracę, o ile można będzie uzyskać ujemne marginesy chirurgiczne. <p>Leczenie miejscowego pierwotnego raka cewki moczowej u kobiet:</p> <ul style="list-style-type: none">• U kobiet z guzami cewki przedniej alternatywnym postępowaniem w stosunku do pierwotnego wycięcia cewki moczowej jest operacja oszczędzająca cewkę pod warunkiem, że podczas zabiegu można zachować ujemne marginesy chirurgiczne,• U kobiet z miejscowymi guzami cewki moczowej alternatywą dla operacji cewki jest miejscowa radioterapia (należy rozważyć lokalną toksyczność). <p>Leczenie skojarzone w przypadkach zaawansowanego raka cewki moczowej:</p> <ul style="list-style-type: none">• Przypadki pacjentów z miejscowo zaawansowanym UC powinny być poddane pod dyskusję w wielodyscyplinarnym gronie z udziałem urologów, radiologów i onkologów,• Programy chemioterapeutyczne stosowane w celu wyleczenia powinny opierać się na cisplatinie,• W miejscowo zaawansowanym SCC cewki moczowej chemioradioterapię w celu wyleczenia podaną przed zabiegiem chirurgicznym należy uważać za opcję terapeutyczną.

SCC (ang. squamous cell carcinoma), rąk płaskonabłonkowy.

Tab. 18. Analiza wytycznych obowiązujących w terapii raka urotelialnego górnych dróg moczowych: miedniczka nerkowa, moczówód (ang. upper urinary tract urothelial).

Nazwa organizacji / rok	Zalecenia diagnostyczne	Zalecenia terapeutyczne
EAU 2016	<ul style="list-style-type: none"> • Badania obrazowe (CT, MRI); • Cystoskopia i cytologia moczu • Ureteroskopia diagnostyczna z biopsją 	<ul style="list-style-type: none"> • Choroba ograniczona miejscowo <ul style="list-style-type: none"> ○ Nefroureterektomia radykalna (ang. RNU, pol. NUR) z wycięciem rozety pęcherza jest złotym standardem w leczeniu raka urotelialnego górnych dróg moczowych (ang. UTUC), bez względu na lokalizację guza w górnych drogach moczowych, ○ Zalecenia dotyczące radykalnego postępowania w przypadkach UTUC: <ul style="list-style-type: none"> - Podejrzenie naciekania UTUC w obrazowaniu, - Guz wysokiego stopnia złośliwości (cytologia osadu moczu, - Wieloogniskowość (przy dwóch czynnych nerkach, - Nieinwazyjny duży guz pierwotny (>2 cm) • Organooszczędzające leczenie chirurgiczne <ul style="list-style-type: none"> ○ Leczenie oszczędzające narząd moczowy (moczówód, nerkę) - czyli tzw. konserwatywny zabieg chirurgiczny w przypadkach UTUC niskiego ryzyka - umożliwia zachowanie zespołu nerkowego przy oszczędzeniu pacjentowi problemów towarzyszących otwartemu

Nivolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Nazwa organizacji / rok	Zalecenia diagnostyczne	Zalecenia terapeutyczne
		<p>radykałnemu zabiegowi chirurgicznemu o dużej rozległości.</p> <ul style="list-style-type: none"> o Ureteroskopia, o Odcinkowe wycięcie moczowodu, o Metody przezskórne, <ul style="list-style-type: none"> • Adjuwantowe metody leczenia miejscowego <ul style="list-style-type: none"> o Wlewka BCG lub mitomycyny C do górnych dróg moczowych za pomocą nefrostomii przezskórnej urządzeniem trzyczaworowym otwartym przy ciśnieniu 20 cm H₂O (po kompletnym usunięciu guza), przeprowadzona na drodze zstępującej po leczeniu konserwatywnym UTUC lub w celu leczenia CIS. • Choroba zaawansowana <ul style="list-style-type: none"> o Nefroureterektomia, o Chemioterapia - UTUCs są guzami przejściowonabłonkowymi, dlatego też należy oczekiwać, że chemioterapia oparta na zastosowaniu cisplatyny przyniesie podobne efekty do obserwowanych w raku pęcherza. Wysięgnęto propozycje stosowania pewnej liczby schematów chemioterapii opartej na cisplatynie. o Radioterapia.

UTUC (ang. urinary tract urothelial carcinoma), rak urotelialny górnych dróg moczowych; CIS - rak miejscowy.

Po ds umowanie

Należy podkreślić, iż wyłącznie wytyczne National Comprehensive Cancer Network (NCCN) z 2017 r. wskazują miejsce niwolumabu w drugiej linii leczenia raka urotelialnego lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

W pozostałych wytycznych nie wskazano miejsca niwolumabu w terapii raka urotelialnego, ze względu na brak zarejestrowanego wskazania w momencie tworzenia wytycznych.

Wytyczne praktyki klinicznej w Polsce i na świecie opisują spójny algorytm postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u pacjentów z rakiem pęcherza moczowego. Według wytycznych diagnostyka RPM jest procesem wieloetapowym, na który składają się wstępne badania laboratoryjne i obrazowe, badania stanowiące podstawę rozpoznania oraz badania uzupełniające, stanowiące element umożliwiający ocenę stopnia rozszarania nowotworu. Podstawą rozpoznania RPM jest wynik badania cystoskopowego wraz z oceną histopatologiczną materiału tkankowego. Obecnie cystoskopia może być wykonywana z wykorzystaniem światła białego lub światła ultrafioletowego (diagnostyka fotodynamiczna), jednakże większość wytycznych nie rozróżnia warunków, w jakich powinno być przeprowadzone badanie. W związku z faktem, że wykonywanie tego badania z zastosowaniem światła białego jest najstarszą i najpowszechniejszą metodą, należy uznać, że stanowi ona najpewniej standard postępowania diagnostycznego w praktyce klinicznej. Diagnostyka z wykorzystaniem metody fotodynamicznej zalecana jest przez wytyczne głównie jako metoda wspomagająca i uzupełniająca proces diagnostyczny, zwłaszcza w przypadku podejrzenia zmian płaskich o wysokiej złośliwości (zmian CIS) lub w razie niejednoznacznego rozpoznania opierającego się na dodatnim wyniku cytologii osadu moczu wraz z jednoczesnym negatywnym wynikiem badania cystoskopowego w świetle białym. Wybór właściwej terapii, zgodnie z zaleceniami terapeutycznymi zawartymi w wytycznych polskich oraz wytycznych towarzystw i organizacji zagranicznych, zdeteminowany jest wynikami oceny histopatologicznej oraz wynikami oceny stopnia zaawansowania. Preferowaną metodą terapii jest leczenie chirurgiczne. Rozpoznanie RPM nienaciekającego mięśniówki kwalifikuje pacjenta do zabiegu TURBT, natomiast rozpoznanie raka naciekającego - do zabiegu radykalnej cystektomii. Leczenie chirurgiczne w obu przypadkach może zostać uzupełnione przez odpowiednio dobraną terapię neoadjuwantową i/lub adjuwantową. Ponadto analiza wytycznych wykazała, że u pacjentów ze zdiagnozowanym RPM naciekającym mięśniówkę, gdy nie można wykonać radykalnego zabiegu chirurgicznego, zalecane jest wykonanie TURBT lub TURBT w połączeniu z radio i/lub chemioterapią. Przypadki takie zaliczane są do szczególnych sytuacji klinicznych, a zabieg TURBT nie jest wówczas traktowany jako postępowanie zmierzające do całkowitego wyleczenia (nie jest zabiegiem radykalnym).

2.2 Wybór populacji docelowej

Populację docelową wskazaną we wniosku stanowią dorośli chorzy z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

2.2.1 Liczebność populacji docelowej

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

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

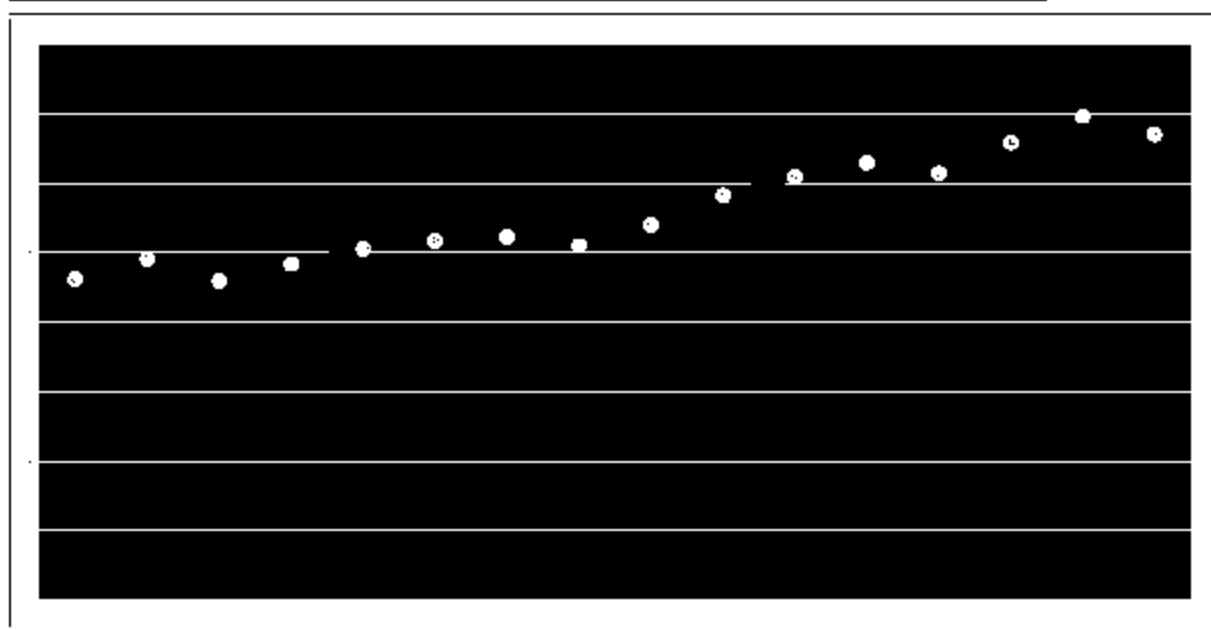
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Nivolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

	シ	シ	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

3 Interwencja

Opdivo (nivolumab) w leczeniu raka pęcherza moczowego został zarejestrowany przez U.S. Food and Drug Administration (FDA) w dniu 17.01.2017 r.

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu Opdivo do obrotu w leczeniu raka urotelialnego została wydana w dnia 20.07.2017 r.

3.1 Charakterystyka interwencji

W Tab. 26 przedstawiono szczegółowe dane dotyczące Opdivo.

Dane odnoszące się do analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Opdivo®.

Tab. 25. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Opdivo (nivolumab)
Kod ATC i nazwa grupy	L01XC17 nivolumab
Substancja czynna	nivolumab
Wnioskowane wskazanie	Leczenie nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego (lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny).
Dawkowanie	Opdivo w monoterapii Zalecana dawka produktu leczniczego OPDIVO wynosi 3 mg/kg mc. nivolumabu podawane dożylnie w ciągu 60 minut co 2 tygodnie. Opdivo w skojarzeniu z ipilimumabem Zalecana dawka wynosi 1 mg/kg mc. nivolumabu podawanego dożylnie w ciągu 60 minut co 3 tygodnie w przypadku pierwszych 4 dawek w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. podawanym dożylnie przez 90 minut. Następnie, w drugiej fazie leczenia, stosuje się 3 mg/kg mc. nivolumabu podawanego dożylnie w ciągu 60 minut co 2 tygodnie.
Droga podania	dożylnie
Mechanizm działania na poziomie ChPL	Nivolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (HuMAb), z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), które wiąże się z receptorem zaprogramowanej śmierci-1 (PD-1) i blokuje jego oddziaływanie z PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest ujemnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że uczestniczy w kontroli odpowiedzi immunologicznej ze strony limfocytów T. Przyłączenie się do receptora PD-1 ligandów PD-L1 i PD-L2, które są obecne na komórkach prezentujących przeciwciała i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworów lub w innych komórkach występujących w mikrośrodowisku guza, powoduje zahamowanie proliferacji limfocytów T oraz wydzielania cytokin. Nivolumab nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie przyłączania się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1.

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

	<p>W modelach myszy syngenicznych zablokowanie aktywności receptora PD-1 powodowało zmniejszenie wzrostu guza.</p> <p>Skojarzone działanie hamujące niwolumabu (anty-PD-1) i ipilimumabu (anty-CTLA-4) powoduje lepszą odpowiedź przeciwnowotworową w czerniaku z przerzutami. W mysich syngenicznych modelach nowotworów podwójna blokada PD-1 i CTLA-4 skutkowała synergistycznym działaniem przeciwnowotworowym.</p>
--	---

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 26. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	19.06.2015, Decyzja Komisji Europejskiej
Za rejestrowane wskazania do stosowania	<p>Czerniak</p> <p>Opdivo w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych.</p> <p>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)</p> <p>OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych.</p> <p>Rak nerkowokomórkowy (RCC)</p> <p>Opdivo w monoterapii jest wskazany do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych.</p> <p>Klasyyczny chłoniak Hodgkina (ang. classical Hodgkin lymphoma, cHL)</p> <p>Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ang. autologous stem cell transplant; ASCT) i leczeniu brentuksymabem vedotin.</p> <p>Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi (ang. squamous cell cancer of the head and neck, SCCHN)</p> <p>Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny (patrz punkt 5.1) u dorosłych.</p> <p>Rak urotelialny</p> <p>Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.</p>

Status leku sierociego	nd.
Warunki do puszczania do obrotu	Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

3.1.1.1 Mechanizm działania

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

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

3.1.1.2 Zarejestrowane wskazania

Czerniak

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

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)

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

Rak nerkowokomórkowy (RCC)

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

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

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

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

Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny (patrz punkt 5.1) u dorosłych.

Rak urotelialny

Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny (Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo).

3.1.1.3 Dawkowanie i sposób podania

Opdivo w monoterapii

Zalecana dawka produktu leczniczego OPDIVO wynosi 3 mg/kg mc. niwolumabu podawane dożylnie w ciągu 60 minut co 2 tygodnie.

Opdivo w skojarzeniu z ipilimumabem

Zalecana dawka wynosi 1 mg/kg mc. niwolumabu podawanego dożylnie w ciągu 60 minut co 3 tygodnie w przypadku pierwszych 4 dawek w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. podawanym dożylnie przez 90 minut.

Następnie, w drugiej fazie leczenia, stosuje się 3 mg/kg mc. niwolumabu podawanego dożylnie w ciągu 60 minut co 2 tygodnie.

Leczenie opdivo w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem należy kontynuować tak długo, dopóki obserwuje się korzyści kliniczne lub dopóki leczenie jest tolerowane przez pacjenta. Obserwowano atypowe odpowiedzi (tj. początkowe, przemijające zwiększenie wielkości guza lub niewielkie, nowe zmiany w ciągu pierwszych kilku miesięcy, po których następowało zmniejszenie się guza). Zaleca się, aby kontynuować leczenie niwolumabem u pacjentów w stabilnym stanie klinicznym, u których wystąpią początkowe objawy progresji choroby, do czasu potwierdzenia takiej progresji (Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo).

3.1.1.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub substancje pomocnicze tj:

- Sodu cytrynian dwuwodny
- Sodu chlorek
- Mannitol (E421)
- Kwas pentetowy (kwas dietylenotriaminopentaocowy)
- 80 Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
- Kwas solny (do ustalenia pH)
- Woda do wstrzykiwań.

3.1.1.5 Przedawkowanie

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

3.1.1.6 Działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Lekarz przedyskutuje działania niepożądane i wyjaśni ryzyko i korzyści leczenia.

Należy pamiętać o ważnych objawach stanu zapalnego. Lek Opdivo działa na układ odpornościowy i może powodować stany zapalne w różnych częściach ciała. Stan zapalny może spowodować poważne uszkodzenia ciała, a niektóre stany zapalne mogą stanowić zagrożenie dla życia i wymagać leczenia lub odstawienia niwolumabu. W badaniach klinicznych samego niwolumabu zaobserwowano następujące działania niepożądane:

Bardzo częste (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób)

- Biegunka (wodniste, luźne lub miękkie stolce), nudności
- Wysypka skórna, czasem z pęcherzami, świąd
- Uczucie zmęczenia lub osłabienie

Częste (mogą dotyczyć do 1 na 10 osób)

- Zakażenia górnych dróg oddechowych
- Reakcje alergiczne, reakcje związane z infuzją leku
- Niedoczynność tarczycy (co może powodować męczliwość lub zwiększenie masy ciała), nadczynność tarczycy (co może powodować przyspieszenie akcji serca, nadmierną potliwość i utratę masy ciała)
- Zwiększenie stężenia cukru we krwi (hiperglikemia)
- Zmniejszenie apetytu □ Zapalenie nerwów (powodujące drętwienie, osłabienie, mrowienie lub pieczenie rąk i nóg), ból głowy, zawroty głowy
- Wysokie ciśnienie krwi (nadciśnienie tętnicze)
- Zapalenie płuc (z objawami, takimi jak: kaszanie i trudności w oddychaniu), duszność, kaszel Wrzody w jamie ustnej i zapalenie jamy ustnej, wymioty, ból brzucha, zaparcie, suchość w ustach
- Przebarwienia skóry (bielactwo), suchość skóry, zaczerwienienie skóry, nietypowe wypadanie lub przerzedzenie włosów
- Ból mięśni, kości (ból mięśniowo-szkieletowy) i stawów
- Gorączka, obrzęk (opuchnięcie)

Niezbyt częste (mogą dotyczyć do 1 na 100 osób)

- Ciężkie zakażenie płuc (zapalenie płuc), zapalenie oskrzeli

- Zwiększenie liczby pewnych typów białych krwinek
- Zmniejszone wydzielanie hormonów wytwarzanych przez korę nadnerczy (gruczoły znajdujące się nad nerkami), niedoczynność lub zapalenie przysadki mózgowej znajdującej się u podstawy mózgu, obrzęk tarczycy
- Odwodnienie, zwiększenie stężenia kwasów we krwi
- Zapalenie wątroby
- Uszkodzenie nerwów, powodujące drętwienie i osłabienie (polineuropatia) □
- Zapalenie oka (które powoduje ból i zaczerwienienie), niewyraźne widzenie, suchość oczu Szybkie bicie serca
- Obecność płynu wokół płuc
- Zapalenie jelit (zapalenie jelita grubego), zapalenie trzustki
- Ciężkie zaburzenia skórne, które przebiegają z powstawaniem zaczerwienionych, często swędzących zmian, przypominających wysypkę występującą w odrze, która rozpoczyna się na kończynach, a czasem na twarzy i reszcie ciała (rumień wielopostaciowy), choroba skóry z powstawaniem pogrubionych, czerwonych plam na skórze, często ze srebrzystym złuszczeniem (łuszczyca), choroba skóry twarzy, w której zazwyczaj pojawia się nietypowe zaczerwienienie nosa i policzków (trądzik różowaty), pokrzywka (swędząca wysypka z obecnością bąbli)
- Zapalenie mięśni powodujące ich ból lub sztywność (reumatyczny ból wielomięśniowy), zapalenie stawów
- Zapalenie nerek, niewydolność nerek
- Ból, ból w klatce

Rzadkie (mogą dotyczyć do 1 na 1000 osób):

- Choroba powodująca zapalenie lub powiększenie węzłów chłonnych (choroba Kikuchi-Fujimoto)
- Reakcja alergiczna zagrażająca życiu
- Cukrzyca, zakwaszenie krwi na skutek zaburzeń cukrzycowych (cukrzycowa kwasica ketonowa)
- Zablokowanie przewodów żółciowych
- Przemijające zapalenie nerwów, które powoduje ból, osłabienie i porażenie kończyn (zespół Guillaina-Barrégo); utrata osłonek wokół nerwów (demielinizacja); stan związany z osłabieniem mięśni i nadmierną męczliwością (zespół miasteniczny), zapalenie nerwów spowodowane atakiem własnego organizmu, co powoduje drętwienie, osłabienie, mrowienie lub pieczenie
- Zapalenie mózgu
- Zmiany rytmu lub częstotści bicia serca, nieprawidłowy rytm serca, zapalenie mięśnia sercowego.
- Choroba zapalna naczyń krwionośnych

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym (lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny).

- Obecność płynu w płucach
- Zapalenie żołądka, owrzodzenie jelita cienkiego
- Ciężkie i możliwe śmiertelne złuszczenie się skóry (toksyczna nekroliza naskórka lub zespół Stevens-Johnsona)
- Miopatia (ból mięśni, tkliwość lub słabość mięśni, niespowodowana ćwiczeniami fizycznymi), zapalenie mięśni i rhabdomyoliza (sztywność mięśni i stawów, skurcz mięśni), (Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo).

3.1.2 Status refundacyjny w Polsce i w innych krajach

Obecnie w Polsce produkt Opdivo® (niwolumab) jest refundowany w ramach grupy limitowej 1144,0 w leczeniu zaawansowanego czerniaka.

Tab. 27. Wskazania refundacyjne w krajach UE i EFTA, w których niwolumab objęty jest finansowaniem ze środków publicznych.

Państwo	Wskazania refundacyjne	Poziom refundacji
Austria	Przerzutowy czerniak Drobnokomórkowy rak płuca Niedrobnokomórkowy rak płuca Rak nerkowokomórkowy Klasyczny chłoniak Hodgkina Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi Rak urotelialny	100%
Belgia	Przerzutowy czerniak Drobnokomórkowy rak płuca Niedrobnokomórkowy rak płuca Rak nerkowokomórkowy Klasyczny chłoniak Hodgkina Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi Rak urotelialny	100%
Bułgaria	Brak refundacji	Brak refundacji
Chorwacja	Brak refundacji	Brak refundacji
Czechy	Przerzutowy czerniak Klasyczny chłoniak Hodgkina Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi Rak urotelialny	100%
Dania	Przerzutowy czerniak Drobnokomórkowy rak płuca Niedrobnokomórkowy rak płuca Rak nerkowokomórkowy Klasyczny chłoniak Hodgkina Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi	100%
Estonia	Przerzutowy czerniak	100%
Finlandia	Przerzutowy czerniak	100%

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym (lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii) opartej na pochodnych platyny.

Państwo	Wskaźniki refundacyjne	Poziom. refundacji
	Drobnokomórkowy rak płuca Niedrobnokomórkowy rak płuca Rak nerkowokomórkowy Klasyczny chłoniak Hodgkina Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi Rak urotelialny	
Francja	Przerzutowy czerniak Drobnokomórkowy rak płuca Niedrobnokomórkowy rak płuca Rak nerkowokomórkowy	100%
Grecja	Przerzutowy czerniak Drobnokomórkowy rak płuca Niedrobnokomórkowy rak płuca Rak nerkowokomórkowy Klasyczny chłoniak Hodgkina Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi Rak urotelialny	100%
Hiszpania	Przerzutowy czerniak Drobnokomórkowy rak płuca Niedrobnokomórkowy rak płuca Rak nerkowokomórkowy	100%
Holandia	Przerzutowy czerniak Drobnokomórkowy rak płuca Niedrobnokomórkowy rak płuca Rak nerkowokomórkowy Klasyczny chłoniak Hodgkina Rak urotelialny	100%
Irlandia	Przerzutowy czerniak Rak nerkowokomórkowy Klasyczny chłoniak Hodgkina	100%
Islandia	Przerzutowy czerniak Drobnokomórkowy rak płuca Niedrobnokomórkowy rak płuca Rak nerkowokomórkowy	100%
Luksemburg	Przerzutowy czerniak Drobnokomórkowy rak płuca Niedrobnokomórkowy rak płuca Rak nerkowokomórkowy Klasyczny chłoniak Hodgkina Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi Rak urotelialny	100%
Łotwa	Brak refundacji	Brak refundacji
Niemcy	Przerzutowy czerniak Drobnokomórkowy rak płuca Niedrobnokomórkowy rak płuca Rak nerkowokomórkowy Klasyczny chłoniak Hodgkina	100%

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym (lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii) opartej na pochodnych platyny.

Panstwo	Wskaźania refundacyjne	Poziom refundacji
	Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi Rak urotelialny	
Norwegia	Przerzutowy czerniak Niedrobnokomórkowy rak płuca Rak nerkowokomórkowy	100%
Portugalia	Brak refundacji	Brak refundacji
Słowacja	Przerzutowy czerniak Drobnokomórkowy rak płuca Niedrobnokomórkowy rak płuca Klasyczny chłoniak Hodgkina	100%
Słowenia	Przerzutowy czerniak Drobnokomórkowy rak płuca Niedrobnokomórkowy rak płuca Rak nerkowokomórkowy	100%
Szwajcaria, Liechtenstein	Brak refundacji	Brak refundacji
Szwecja	Przerzutowy czerniak Drobnokomórkowy rak płuca Niedrobnokomórkowy rak płuca Rak nerkowokomórkowy Klasyczny chłoniak Hodgkina Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi Rak urotelialny	100%
Węgry	Przerzutowy czerniak Drobnokomórkowy rak płuca Niedrobnokomórkowy rak płuca Rak nerkowokomórkowy Klasyczny chłoniak Hodgkina Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi	100%
Wielka Brytania	Przerzutowy czerniak Drobnokomórkowy rak płuca Niedrobnokomórkowy rak płuca Rak nerkowokomórkowy Klasyczny chłoniak Hodgkina	100%
Włochy	Przerzutowy czerniak Drobnokomórkowy rak płuca Niedrobnokomórkowy rak płuca Rak nerkowokomórkowy	100%

3.1.2.1 Warunki refundacji

	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>

	<p>[Redacted text block]</p>
<p>[Redacted text block]</p>	<p>[Redacted text block]</p>
<p>[Redacted text block]</p>	<p>[Redacted text block]</p>

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

3.1.2.3 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla Opdivo we wskazaniu: Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- Walia - <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>
- Francja - <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia - <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy - <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia - <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au>
- Nowa Zelandia - <http://www.pharmac.health.nz>
- Kanada - <http://www.cadth.ca>
- Szwecja - <http://www.sbu.se/en/>
- Norwegia - <http://www.kunnskapscenteret.no/en/publications>

Tab. 33. Rekomendacje refundacyjne dla Opdivo w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny, stan na 9.10.2017 r.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2017	--	nie odnaleziono rekomendacji
SMC 2017	--	nie odnaleziono rekomendacji
AWMSG 2017	-	nie odnaleziono rekomendacji
NCPE 2017	Nivolumab (Opdivo®) w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny	rekomendacja pozytywna

Nivolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2017	-	nie odnaleziono rekomendacji
Zorginstituut Nederland 2017	-	nie odnaleziono rekomendacji
Gemeinsamer Bundesausschuss 2017	-	nie odnaleziono rekomendacji
IOWiG 2017	Nivolumab (Opdivo®) w leczeniu raka urotelialnego	ocena korzyści stosowania
Australian Government Department of Health 2017	-	nie odnaleziono rekomendacji
PBAC 2017	-	nie odnaleziono rekomendacji
PHARMAC 2017	-	nie odnaleziono rekomendacji
CADTH 2017	-	nie odnaleziono rekomendacji
SBU 2017	-	nie odnaleziono rekomendacji
KUNNSKAPSENTERET 2017	-	nie odnaleziono rekomendacji

3.1.2.4 Refundowane technologie medyczne

Produkt Opdivo® (nivolumab) nie jest obecnie w Polsce refundowany we wskazanym leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Obwieszczenie MZ z dnia 28 sierpnia 2017 r.), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach katalogu C (Leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazanym określonym stanem klinicznym) - w rozpoznaniu C65 (rak miedniczki nerkowej), C66 (rak moczowodu), C67 (rak pęcherza moczowego), C68 (rak cewki moczowej) są następujące substancje czynne (Tab. 35):

Tab. 34. Refundowane substancje czynne w rozpoznaniu C65 (rak miedniczki nerkowej), C66 (rak moczowodu), C67 (rak pęcherza moczowego), C68 (rak cewki moczowej).

Miedniczka nerkowa (C65)	Moczowód (C66)	Pęcherz moczowy (C67)	Cewka moczowa (C68)
<ul style="list-style-type: none"> • karboplatyna, • cisplatyna, • cyklofosfamid, • dakarbazyna, • doksorubicin, • etopozyd, • gemcytabina, • ifosfamid, • winblastyna, • winkrystyna, • vinorelbin, • temozolomid. 	<ul style="list-style-type: none"> • karboplatyna, • cisplatyna, • cyklofosfamid, • dakarbazyna, • doksorubicin, • etopozyd, • ifosfamid, • metotreksat, • winblastyna, • winkrystyna, • vinorelbin, • temozolomid. 	<ul style="list-style-type: none"> • karboplatyna, • cisplatyna, • cyklofosfamid, • dakarbazyna, • doksorubicin, • etopozyd, • gemcytabina, • ifosfamid, • irinotecan, • metotreksat, • mitomycyna, • paklitaksel, • tiotepa, • winblastyna, • winkrystyna, • vinorelbin, • temozolomid. 	<ul style="list-style-type: none"> • karboplatyna, • cisplatyna, • cyklofosfamid, • dakarbazyna, • doksorubicin, • etopozyd, • ifosfamid, • winblastyna, • vinorelbin, • winkrystyna, • temozolomid.

Poszczególne preparaty refundowane w rozpoznaniu C65, C66, C67 i C68 z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania, przedstawiono w aneksie 5.

3.2 Komparatory

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, a w przypadku braku technologii opcjonalnej - z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu (Rozporządzenie MZ 2012).

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

3.2.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

Ze względu na brak opublikowanych danych o udziałach i strukturze rynku leków stosowanych w terapii pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym, poproszono ekspertów klinicznych o wskazanie produktów leczniczych najczęściej stosowanych w analizowanym obszarze terapeutycznym.

Wykonanie analizy w oparciu o opinie ekspertów daje możliwość wiarygodnego określenia parametrów i ich wartości, odpowiadających aktualnej praktyce klinicznej.

W związku z powyższym komparatorem dla niwolumabu stosowanego u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny w Polsce są leki stosowane w chemioterapii określone na podstawie opinii 5 ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem chorych z rakiem pęcherza moczowego.

W ankiecie udział wzięli następujący eksperci:

[Redacted list of experts]

Na Rys. 5 przedstawiono terapie aktualnie stosowane w Polsce w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny, zgodnie z opinią ekspertów klinicznych.

[Redacted text]

[Redacted] komparator główny dla niwolumabu przyjęto paklitaksel, natomiast docetaksel i gemcytabinę - jako komparatory do datkowe.

- Paklitaksel - komparator główny;
- Docetaksel - komparator dodatkowy;
- Gemcytabina - komparator dodatkowy.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Charakterystykę wybranych komparatorów przedstawiono na przykładzie produktów leczniczych, które obejmowały największy udział w rynku w danej grupie terapeutycznej (Paclitaxel - Paclitaxel-Ebewe; Docetaxel - Docetaxel Accord; Gemcytabina - Gemsol), zgodnie z Komunikatem DGL z dn. 28 sierpnia 2017 r. dotyczącym wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, za styczeń-maj 2017 r. oraz zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

3.2.2 Paklitaksel

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące paklitakselu. Dane dotyczące technologii alternatywnej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA; ChPL Paclitaxel-Ebewe).

3.2.2.1 Mechanizm działania

Paklitaksel jest lekiem o działaniu antagonistycznym wobec mikrotubuli, który wspomaga powstawanie mikrotubuli z dimerów tubuliny i stabilizuje mikrotubule przez zapobieganie depolimeryzacji. Stabilizacja powoduje zahamowanie prawidłowej, dynamicznej reorganizacji sieci mikrotubuli, która jest niezbędna dla zasadniczych funkcji interfazy i podziału mitotycznego komórki. Ponadto paklitaksel powoduje tworzenie nieprawidłowych agregatów lub pęczków mikrotubuli przez cykl życiowy komórki oraz licznych gwiazd mikrotubuli w trakcie mitozy (Charakterystyka Produktu Leczniczego Paclitaxel-Ebewe).

3.2.2.2 Zarejestrowane wskazania zgodnie z ChPL

Rak jajnika: Paklitaksel jest wskazany w leczeniu skojarzonym z cisplatyną w chemioterapii pierwszego rzutu u pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika lub resztkowym nowotworem (>1 cm), po wcześniejszej laparotomii.

Paklitaksel jest wskazany w chemioterapii drugiego rzutu w leczeniu raka jajnika z przerzutami, gdy standardowe leczenie schematami zawierającymi platynę okazało się nieskuteczne.

Rak piersi: W leczeniu adjuwantowym paklitaksel jest wskazany u pacjentów z przerzutami do węzłów chłonnych po terapii antracykliną i cyklofosfamidem (AC). Leczenie adjuwantowe paklitakselem należy uważać za alternatywę dla przedłużonej terapii AC.

Paklitaksel jest wskazany do początkowego leczenia miejscowego zaawansowanego raka piersi lub raka piersi z przerzutami, zarówno w skojarzeniu z antracykliną u pacjentów, u których można zastosować leczenie antracykliną lub w skojarzeniu z trastuzumabem u pacjentów ze zwiększoną ekspresją receptora HER-2 na poziomie 3+ oznaczonym metodą immunohistochemiczną, u których leczenie antracykliną nie jest odpowiednie. W monoterapii, paklitaksel jest wskazany w leczeniu raka piersi z przerzutami u pacjentów, u których standardowe leczenie schematami zawierającymi antracyklinę okazało się nieskuteczne lub jest nieodpowiednie.

Zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca: Paklitaksel w leczeniu skojarzonym z cisplatyną jest wskazany w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (ang. non-small cell lung carcinoma, NSCLC) u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego dającego potencjalną szansę na wyleczenie i (lub) do radioterapii.

Mięsak Kaposi'ego w przebiegu AIDS: Paklitaksel jest wskazany w leczeniu zaawansowanego mięsaka Kaposi'ego (ang. Kaposi's sarkoma, KS) w przebiegu AIDS u pacjentów, u których wcześniejsze leczenie antracykliną liposomalną okazało się nieskuteczne (Charakterystyka Produktu Leczniczego Paclitaxel-Ebewe).

3.2.2.3 Dawkowanie i sposób podania

Chemioterapia pierwszego rzutu w raku jajnika Chociaż inne schematy dawkowania są obecnie w trakcie badań, zaleca się stosowanie paklitakselu w skojarzeniu z cisplatyną. Zależnie od czasu trwania wlewu dożylnego zaleca się dwie dawki paklitakselu:

- dawka 175 mg/m² pc. podawana dożylnie przez 3 godziny, a następnie cisplatyna w dawce 75 mg/m² pc. co 3 tygodnie lub
- dawka 135 mg/m² pc. w 24-godzinnej infuzji dożylniej, a następnie cisplatyna w dawce 75 mg/m² pc. z zachowaniem trzytygodniowej przerwy między cyklami chemioterapii.

Chemioterapia drugiego rzutu w raku jajnika Zalecana dawka paklitakselu wynosi 175 mg/m² pc. podawana przez 3 godziny, z zachowaniem trzytygodniowej przerwy między kolejnymi cyklami leczenia.

Chemioterapia adjuwantowa raka piersi Zalecana dawka paklitakselu wynosi 175 mg/m² pc. podawana przez 3 godziny co 3 tygodnie w czterech cyklach, po zakończeniu leczenia antracykliną i cyklofosfamidem (AC).

Chemioterapia pierwszego rzutu w raku piersi W leczeniu skojarzonym z dokсорubicyną (50 mg/m² pc.) paklitaksel należy podawać 24 godziny po podaniu dokсорubicyny. Zalecana dawka paklitakselu wynosi 220 mg/m² pc. podawana dożylnie przez 3 godziny, z zachowaniem 3-tygodniowej przerwy między kolejnymi cyklami leczenia. W leczeniu skojarzonym z trastuzumabem zalecana dawka paklitakselu wynosi 175 mg/m² pc., podawana dożylnie przez 3 godziny, z zachowaniem 3-tygodniowej przerwy między cyklami chemioterapii.

Chemioterapia drugiego rzutu w raku piersi Zalecana dawka paklitakselu wynosi 175 mg/m² pc. podawana przez 3 godziny, z zachowaniem 3-tygodniowej przerwy między kolejnymi cyklami leczenia.

Leczenie zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca Zalecaną dawkę paklitakselu, wynoszącą 175 mg/m² pc., podaje się przez 3 godziny, a następnie podaje się cisplatynę w dawce 80 mg/m² pc., z zachowaniem 3-tygodniowej przerwy między kolejnymi cyklami leczenia.

Leczenie mięsaka Kaposi'ego w przebiegu AIDS Zalecana dawka paklitakselu wynosi 100 mg/m² pc. podawana w 3-godzinnej infuzji dożylniej co 2 tygodnie.

Kolejne dawki paklitakselu należy podawać w zależności od indywidualnej tolerancji leku przez pacjenta (Charakterystyka Produktu Leczniczego Paclitaxel-Ebewe).

3.2.2.4 Przeciwwskazania

Paklitaksel jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężką nadwrażliwością w wywiadzie na paklitaksel lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; zwłaszcza na polioksyetylowany olej rycynowy (makrogol glicerolu rycynooleinian).

Paklitaksel jest przeciwwskazany w okresie ciąży lub karmienia piersią.

Paklitakselu nie należy podawać pacjentom, u których liczba neutrofilów przed leczeniem wyniosła <1500/mm³ (<1000/mm³ u pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego).

W przypadku mięsaka Kaposiego paklitaksel jest również przeciwwskazany u pacjentów z jednocześnie występującymi ciężkimi, niekontrolowanymi zakażeniami (Charakterystyka Produktu Leczniczego Paclitaxel-Ebewe).

3.2.2.5 Przedawkowanie

Nie jest znana odtrutka w przypadku przedawkowania paklitakselu. W razie przedawkowania pacjenta należy uważnie monitorować. Sposób leczenia należy uzależnić od głównych przewidywanych działań toksycznych, do których należy zahamowanie czynności szpiku kostnego, neuropatia obwodowa i zapalenie błon śluzowych.

Przedawkowanie u dzieci i młodzieży może wiązać się z ostrym zatruciem etanolem (Charakterystyka Produktu Leczniczego Paclitaxel-Ebewe).

3.2.2.6 Działania niepożądane

Poniższe omówienie odnosi się do bazy danych dotyczących ogólnego bezpieczeństwa stosowania paklitakselu w monoterapii w badaniach klinicznych u 812 pacjentów z guzami litymi. Ponieważ populacja osób z mięsakiem Kaposiego jest bardzo szczególna, na końcu tego punktu zamieszczono osobny rozdział przygotowany na podstawie badania klinicznego przeprowadzonego u 107 pacjentów.

Częstość i nasilenie działań niepożądanych, jeśli nie podano inaczej, były zasadniczo podobne u pacjentów otrzymujących paklitaksel w leczeniu raka jajnika, raka piersi lub niedrobnokomórkowego raka płuca. Żadne z obserwowanych działań toksycznych nie było jednoznacznie zależne od wieku pacjenta.

Najczęściej występującym istotnym działaniem niepożądanym było zahamowanie czynności szpiku. Ciężka neutropenia (<500 komórek/mm³) występowała u 28% pacjentów; ale nie była związana z epizodami gorączkowymi. Tylko u 1% pacjentów ciężka neutropenia trwała przez ≥7 dni. Małopłytkowość notowano u 11% pacjentów. U 3% pacjentów nadir liczby płytek (<50 000/mm³) wystąpił co najmniej raz w czasie trwania badania. Niedokrwistość obserwowano u 64% pacjentów, ale w ciężkiej postaci (Hb <5 mmol/l) wystąpiła tylko u 6% pacjentów. Częstość i nasilenie niedokrwistości jest zależne od wyjściowego stężenia hemoglobiny.

Wydaje się, że neurotoksyczność, głównie neuropatia obwodowa, występowała częściej i miała cięższy przebieg po podaniu dawki 175 mg/m² pc. w 3-godzinnej infuzji (85% przypadków działania neurotoksycznego, z czego 15% ciężkiego) niż po podaniu dawki 135 mg/m² pc. w 24-godzinnej infuzji (25% przypadków działania neurotoksycznego, z czego 3% ciężkiego), jeśli paklitaksel był podawany w skojarzeniu z cisplatyną. U pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i pacjentek z rakiem jajnika, otrzymujących paklitaksel w 3-godzinnej infuzji, a następnie cisplatynę, stwierdza się wyraźne zwiększenie częstości ciężkiej neurotoksyczności. Neuropatia obwodowa może wystąpić już po pierwszym cyklu leczenia i nasilać się wraz ze zwiększeniem ekspozycji na paklitaksel. W kilku przypadkach neuropatia obwodowa była przyczyną przerwania leczenia paklitakselem. Objawy czuciowe zwykle zmniejszały się lub ustępowały w ciągu kilku miesięcy po zakończeniu leczenia paklitakselem. Neuropatie uprzednio występujące na skutek wcześniejszego leczenia nie są przeciwwskazaniem dla leczenia paklitakselem.

Ból stawów lub ból mięśni występował u 60% pacjentów, a u 13% był ciężki.

Ciężkie reakcje nadwrażliwości z możliwością zgonu (definiowane jako niedociśnienie tętnicze wymagające leczenia, obrzęk naczyńnioruchowy, niewydolność oddechowa wymagająca leczenia rozszerzającego oskrzela lub uogólniona pokrzywka) wystąpiły u dwóch pacjentów (<1%). Lżejsze reakcje nadwrażliwości wystąpiły u 34% pacjentów (17% wszystkich cykli leczenia). Reakcje te, głównie nagłe zaczerwienienie i wysypka, nie wymagały leczenia ani nie powodowały konieczności przerwania leczenia paklitakselem.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia występujące podczas podania dożylnego mogą prowadzić do miejscowego obrzęku, bólu, rumienia i stwardnienia, a w przypadku wynaczynienia może dojść do zapalenia tkanki łącznej. Opisywano oddzielenie się skóry martwiczej i (lub) złuszczenie skóry, czasami spowodowane wynaczynieniem. Może również wystąpić odbarwienie skóry. Rzadko w miejscu poprzedniego wynaczynienia występowały nawroty miejscowych reakcji skórnych po podaniu paklitakselu w innym miejscu wkłucia. Obecnie nie jest znana specyficzna metoda leczenia reakcji po wynaczynieniu. W niektórych przypadkach reakcja w miejscu wstrzyknięcia występowała w trakcie przedłużonej infuzji lub pojawiała się z opóźnieniem od tygodnia do 10 dni.

W poniższej tabeli wymieniono działania niepożądane niezależnie od ich nasilenia, związane z monoterapią paklitakselem podawanym w 3-godzinnej infuzji pacjentom z przerzutami (812 pacjentów leczonych w ramach badań klinicznych) oraz zgłaszane po wprowadzeniu paklitakselu do obrotu.

Częstość wymienionych niżej działań niepożądanych zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy częstości działania niepożądane przedstawione zostały zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem (Charakterystyka Produktu Leczniczego Paclitaxel-Ebewe).

3.2.3 Docetaxel

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące docetaxelu. Dane dotyczące technologii alternatywnej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency, EMA*; ChPL Docetaxel Accord).

3.2.3.1 Mechanizm działania

Docetaksel jest lekiem przeciwnowotworowym, działającym poprzez pobudzanie łączenia tubuliny w trwałe mikrotubule i hamowanie ich rozpadu, co powoduje znaczne zmniejszenie ilości wolnej tubuliny. Łączenie docetakselu z mikrotubulami nie zmienia liczby protofilamentów.

Wykazano *in vitro*, że docetaksel przerywa w komórkach sieć mikrotubulama, która jest niezbędna do czynności życiowych w komórce w fazie mitozy i interfazy (Charakterystyka Produktu Leczniczego Docetaxel Accord).

3.2.3.2 Zarejestrowane wskazania zgodnie z ChPL

Rak piersi

Docetaxel Accord w połączeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem wskazany jest w leczeniu uzupełniającym u pacjentów z:

- operacyjnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych,
- operacyjnym rakiem piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych.

Leczenie uzupełniające u pacjentów z operacyjnym rakiem piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych powinno być ograniczone do pacjentów kwalifikujących się do otzrymiania chemioterapii zgodnie z międzynarodowymi kryteriami dotyczącymi leczenia wczesnego raka piersi.

Docetaxel Accord w skojarzeniu z doksorubicyną jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka piersi lub raka piersi z przerzutami u pacjentów, którzy nie otrzymywali poprzednio leków cytotoksycznych w tym wskazaniu.

Docetaxel Accord w monoterapii jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanych leków cytotoksycznych. Poprzednie leczenie powinno zawierać antracykliny lub lek alkilujący.

Docetaxel Accord w połączeniu z trastuzumabem wskazany jest w leczeniu raka piersi z przerzutami u pacjentów, u których guzy wykazują nadekspresję genu HER2 i którzy uprzednio nie otrzymywali chemioterapii w leczeniu przerzutów.

Docetaxel Accord w skojarzeniu z kapecytabiną jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanej chemioterapii. Poprzednie leczenie powinno zawierać antracykliny.

Niedrobnokomórkowy rak płuc

Docetaxel Accord jest wskazany w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanej chemioterapii.

Docetaxel Accord w skojarzeniu z cisplatyną jest wskazany w leczeniu pacjentów z nieresekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami u pacjentów, którzy nie otrzymywali poprzednio chemioterapii w tym wskazaniu.

Rak gruczołu krokowego

Docetaxel Accord w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem wskazany jest do leczenia pacjentów z hormononiezależnym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami.

Gruczolakorak żołądka

Docetaxel Accord w połączeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem wskazany jest w leczeniu gruczolakoraka żołądka z przerzutami, w tym gruczolakoraka wpustu żołądka u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii w celu leczenia przerzutów.

Rak głowy i szyi

Docetaxel Accord w połączeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem jest wskazany do leczenia indukcyjnego pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi (Charakterystyka Produktu Leczniczego Docetaxel Accord).

3.2.3.3 Dawkowanie i sposób podania

Docetaksel należy stosować wyłącznie na oddziałach wyspecjalizowanych w podawaniu leków cytotoksycznych i należy go podawać tylko pod kontrolą lekarza mającego odpowiednie kwalifikacje do stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej.

Zalecana dawka:

W przypadku raka piersi, niedrobnokomórkowego raka płuc, raka żołądka oraz raka głowy i szyi o ile nie ma przeciwwskazań (patrz punkt 4.4), może być zastosowana premedykacja składająca się z doustnego kortykosteroidu, takiego jak deksametazon w dawce 16 mg/dobę (np. 8 mg dwa razy na dobę) przez 3 dni, zaczynając 1 dzień przed rozpoczęciem podawania docetakselu. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej, można profilaktycznie podać G-CSF. W przypadku raka gruczołu krokowego, jeśli równocześnie podawane są prednizon lub prednizolon, zalecanym schematem premedykacji jest doustnie podawany deksametazon w dawce 8 mg 12 godzin, 3 godziny i 1 godzinę przed wlewem docetakselu.

Docetaksel podaje się w postaci jednogodzinnego wlewu, raz na trzy tygodnie (Charakterystyka Produktu Leczniczego Docetaxel Accord).

3.2.3.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek z substancję pomocniczą tj.: polisorbat 80, etanol bezwodny, kwas cytrynowy bezwodny.

Pacjenci z liczbą neutrofilów < 1500 komórek/mm³ oznaczoną przed rozpoczęciem podawania leku.

Pacjenci z ciężką niewydolnością wątroby.

Obowiązują także przeciwwskazania do stosowania innych produktów leczniczych, podawanych w leczeniu skojarzonym z docetakselem (Charakterystyka Produktu Leczniczego Docetaxel Accord).

3.2.3.5 Przedawkowanie

Istnieje kilka doniesień o przedawkowaniu. Nie jest znane antidotum na docetaksel w przypadku jego przedawkowania. Po przedawkowaniu pacjent powinien przebywać na specjalistycznym oddziale, gdzie możliwe jest dokładne kontrolowanie czynności życiowych. W razie przedawkowania może dojść do nasilenia działań niepożądanych. Główne przewidywane powikłania to: zahamowanie czynności szpiku kostnego, obwodowa neurotoksyczność i zapalenie błon śluzowych. W przypadku rozpoznania przedawkowania docetakselu należy najszybciej jak to możliwe podać pacjentowi produkt G-CSF. W razie potrzeby należy wdrożyć inne odpowiednie leczenie objawowe (Charakterystyka Produktu Leczniczego Docetaxel Accord).

3.2.3.6 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa dla wszystkich wskazań:

Działania niepożądane uznane za prawdopodobnie lub przypuszczalnie związane z podawaniem docetakselu zaobserwowane zostały u:

- 1312 i 121 pacjentów otrzymujących odpowiednio 100 mg/m² pc. i 75 mg/m² pc. Docetakselu w monoterapii.
- 258 pacjentów otrzymujących docetaksel w chemioterapii skojarzonej z doksorubicyną.
- 406 pacjentów, którzy otrzymywali docetaksel w skojarzeniu z cisplatiną.
- 92 pacjentów leczonych docetakselem w połączeniu z trastuzumabem.
- 255 pacjentów, którzy otrzymywali docetaksel w leczeniu skojarzonym z kapecytabiną.
- 332 pacjentów, którzy otrzymywali docetaksel w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem (przedstawiono klinicznie istotne działania niepożądane związane z leczeniem).
- 1276 pacjentów (744 w TAX-316 i 532 w GEICAM 9805), którzy otrzymywali docetaksel w leczeniu skojarzonym z doksorubicyną i cyklofosfamidem (przedstawiono klinicznie istotne działania niepożądane związane z leczeniem).
- 300 pacjentów z gruczolakorakiem żołądka (w tym 221 pacjentów w części badania należącym do III fazy oraz 79 pacjentów w części badania należącym do II fazy) leczonych docetakselem w skojarzeniu z cisplatiną i 5-fluorouracylem (przedstawiono klinicznie istotne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem).
- 174 i 251 pacjentów z rakiem głowy i szyi leczonych docetakselem w skojarzeniu z cisplatiną i 5-fluorouracylem (przedstawiono klinicznie istotne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem).

Działania niepożądane zostały opisane wg skali toksyczności NCI (ang. National Cancer Institute) (stopień 3 = G3; stopień 3-4 = G3/4; stopień 4 = G4) oraz wg terminologii COSTART (ang. Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms) i MedDRA. Częstość występowania jest zdefiniowana następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie częstości występowania, działania niepożądane zostały przedstawione w kolejności mniejszego nasilenia występującego działania.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania docetakselu były: przemijająca i niekumulująca się neutropenia (z najmniejszą liczbą neutrofilii około 7. dnia, a średnim czasem trwania ciężkiej neutropenii (< 500 komórek/mm³) wynoszącymi 7 dni, niedokrwistość, wyłysienie, nudności, wymioty, zapalenie jamy ustnej, biegunka i osłabienie. Nasilenie działań niepożądanych docetakselu może być większe, kiedy jest on podawany w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami.

Zgłoszone zdarzenia niepożądane (wszystkich stopni) wystąpiły u $\geq 10\%$ pacjentów leczonych terapią skojarzoną z trastuzumabem. Zwiększyła się częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (40% w porównaniu z 31%) i zdarzeń niepożądanych 4. stopnia (34% w porównaniu z 23%) w grupie pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone z trastuzumabem w porównaniu z grupą leczoną docetakselem w monoterapii.

W przypadku leczenia skojarzonego z kapecytabiną przedstawiono najczęstsze działania niepożądane związane z leczeniem ($\geq 5\%$) odnotowane w III fazie badań klinicznych u

pacjentów z rakiem piersi po niepowodzeniu leczenia antracykliną (patrz charakterystyka produktu leczniczego kapecytabiny) (Charakterystyka Produktu Leczniczego Docetaxel-Accord).

3.2.4 Gemcytabina

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące gemcytabiny. Dane dotyczące technologii alternatywnej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA; ChPL Gempol).

3.2.4.1 Mechanizm działania

Metabolizm komórkowy i mechanizm działania: Gemcytabina (dFdC), która jest antymetabolitem pirymidyny, jest przekształcana wewnątrzkomórkowo przez kinazę nukleozydową do aktywnych nukleozydów: difosforanu (dFdCDP) i trifosforanu (dFdCTP). Cytotoksyczne działanie gemcytabiny wynika z hamowania syntezy DNA przez dwa mechanizmy działania (dFdCDP i dFdCTP). Pierwszy (dFdCDP) hamuje aktywność reduktazy rybonukleotydowej, odpowiedzialnej wyłącznie za katalizowanie reakcji prowadzących do powstawania trifosforanów dezoksynukleozydów (dCTP) do syntezy DNA. Zahamowanie aktywności tego enzymu przez dFdCDP zmniejsza stężenie wszystkich dezoksynukleozydów, a zwłaszcza stężenie dCTP. Drugi (dFdCTP) konkuruje z dCTP o wbudowywanie do nici DNA (zjawisko samowzmocnienia).

Podobnie, niewielkie ilości gemcytabiny mogą również zostać wbudowane w nić RNA. W ten sposób zmniejszenie wewnątrzkomórkowego stężenia dCTP zwiększa wbudowywanie dFdCTP w DNA. Polimeraza epsilon-DNA nie jest zdolna do usunięcia wbudowanej gemcytabiny i naprawienia wydłużających się nici DNA. Po wbudowaniu gemcytabiny w DNA, do rosnącej nici DNA dołączany jest jeden dodatkowy nukleotyd, po czym zasadniczo dalsza synteza DNA zostaje zahamowana (maskowane zakończenie łańcucha). Po wbudowaniu do DNA gemcytabina prawdopodobnie indukuje proces zaprogramowanej śmierci komórki, znanej jako apoptoza (Charakterystyka Produktu Leczniczego Gempol).

3.2.4.2 Zarejestrowane wskazania zgodnie z ChPL

Gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną wskazana jest w leczeniu raka pęcherza moczowego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami.

Gemcytabina wskazana jest w leczeniu pacjentów z gruczolakorakiem trzustki miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami.

Gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną, wskazana jest jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami. U pacjentów w podeszłym wieku lub pacjentów o stanie sprawności 2 można rozważyć stosowanie gemcytabiny w monoterapii.

Gemcytabina w skojarzeniu z karboplatiną wskazana jest w leczeniu pacjentek z nabłonkowym rakiem jajnika w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu chemioterapii I rzutu opartej na związkach platyny i co najmniej 6-miesięcznym okresie bez nawrotu.

Gemcytabina w skojarzeniu z paklitakselem wskazana jest w leczeniu pacjentów z nawrotem miejscowym raka piersi niekwalifikującym się do leczenia operacyjnego lub z przerzutami, po niepowodzeniu chemioterapii antracyklinami, lub w przypadku przeciwwskazań do ich stosowania (Charakterystyka Produktu Leczniczego Gemsol).

3.2.4.3 Dawkowanie i sposób podania

Rak pęcherza moczowego

Terapia skojarzona

Zalecana dawka gemcytabiny wynosi 1000 mg/m² pc., podawana w 30-minutowej infuzji. Dawkę tę należy podawać w skojarzeniu z cisplatiną w 1., 8. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu leczenia. Cisplatinę w zalecanej dawce 70 mg/m² pc. należy podać w 1. dniu cyklu po infuzji gemcytabiny lub w 2. dniu każdego 28-dniowego cyklu. Ten czterotygodniowy cykl leczenia jest następnie powtarzany. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta można zastosować zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu.

Rak trzustki

Monoterapia

Zalecana dawka gemcytabiny wynosi 1000 mg/m² pc., podawana w 30-minutowej dożylniej infuzji. Produkt podaje się raz w tygodniu przez okres do 7 tygodni, po czym następuje tygodniowa przerwa. W kolejnych cyklach leczenia produkt podaje się raz w tygodniu przez 3 tygodnie w każdym okresie 4-tygodniowym. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta można zastosować zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu.

Niedrobnokomórkowy rak płuca

Monoterapia

Zalecana dawka gemcytabiny wynosi 1000 mg/m² pc., podawana w 30-minutowej dożylniej infuzji. Dawkę tę należy powtarzać raz w tygodniu przez 3 tygodnie, po czym następuje tygodniowa przerwa. Czterotygodniowy cykl leczenia jest następnie powtarzany. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta można zastosować zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu.

Leczenie skojarzone

Zalecana dawka gemcytabiny wynosi 1250 mg/m² pc., podawana w 30-minutowej dożylniej infuzji w 1. i 8. dniu 21-dniowego cyklu leczenia w skojarzeniu z cisplatiną. Cisplatinę w dawkach od 75 do 100 mg/m² pc. podawano w dniu 1. po podaniu gemcytabiny lub w dniu 2. raz na 3 tygodnie. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta można zastosować zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu.

Rak piersi

Leczenie skojarzone

W leczeniu skojarzonym gemcytabiną z paklitakselem zaleca się podanie paklitakselu (175 mg/m² pc.) w 3-godzinnej infuzji dożylniej w 1. dniu, a następnie w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu podawana jest gemcytabina (1250 mg/m² pc.) w 30-minutowej infuzji. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta można zastosować

zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu. Przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego gemcytabiną z paklitakselemi bezwzględna liczba granulocytów u pacjenta powinna wynosić co najmniej $1500 \times 10^6/l$.

Rak jajnika

Leczenie skojarzone

Zalecana dawka gemcytabiny stosowanej w skojarzeniu z karboplatiną wynosi 1000 mg/m^2 pc., podawana w 30-minutowej infuzji dożyłnej w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu. Pierwszego dnia cyklu, po zakończeniu wlewu gemcytabiny należy podawać karboplatinę aż do uzyskania docelowej wartości pola pod krzywą (AUC) równej $4,0 \text{ mg/ml} \times \text{min}$. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjentkę można zastosować zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu (Charakterystyka Produktu Leczniczego GemoSol).

3.2.4.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Kamienie piersią (Charakterystyka Produktu Leczniczego GemoSol).

3.2.4.5 Przedawkowanie

Nie jest znana odtrutka w przypadku przedawkowania gemcytabiny. Dawki wynoszące 5700 mg/m^2 pc. były podawane w 30-minutowej infuzji co dwa tygodnie z zachowaniem możliwego do zaakceptowania nasilenia działań toksycznych. W przypadku podejrzenia przedawkowania należy kontrolować, czy pacjent ma właściwą liczbę krwinek i w razie konieczności zastosować leczenie podtrzymujące (Charakterystyka Produktu Leczniczego GemoSol).

3.2.4.6 Działania niepożądane

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych związanych z leczeniem gemcytabiną należą: nudności z wymiotami lub bez wymiotów, zwiększona aktywność aminotransferaz (AspAT i AlAT) i fosfatazy zasadowej u około 60% pacjentów; białkomocz i krwiomocz u około 50% pacjentów; duszność u 10 do 40% pacjentów (najczęściej u pacjentów z rakiem płuc); alergiczne wysypki skórne występują u około 25% pacjentów i u 10% pacjentów przebiegają ze świądem (Charakterystyka Produktu Leczniczego GemoSol).

3.2.5 Rekomendacje refundacyjne - wcześniejsze oceny przez AOTMiT

W poniższej tabeli zebrano stanowiska wydane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w odniesieniu do leków stosowanych w leczeniu raka pęcherza moczowego.

Tab. 35. Stanowiska AOTMiT dla terapii stosowanych w leczeniu raka pęcherza moczowego.

Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 54/2017 z dnia 29 maja 2017 roku w sprawie oceny leku BCG-medac (prątki BCG do immunoterapii), kod EAN: 5909991021818, we wskazaniu: leczenie nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego</p> <p>Rekomendacja nr 32/2017 z dnia 2 czerwca 2017 r.</p>	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości: Rada Przejrzystości uzna je za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego BCG-medac (prątki BCG do immunoterapii), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do podawania do pęcherza moczowego, 1 fiołka z proszkiem + 1 system do odtwarzania i podawania z rozpuszczalnikiem po 50 ml, kod EAN: 5909991021818, we wskazaniu: leczenie nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego, jako leku dostępnego w aptece na receptę.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: „Leczenie raka pęcherza moczowego polega przede wszystkim na resekcji przezcewkowej guza. U większości chorych nowotwory te mają tendencję do nawrotów. W związku z tym pacjentów należy ściśle obserwować. W przypadku guzów w stopniu T1 dodatkowo przeprowadza się leczenie uzupełniające w postaci chemioterapii dopęcherzowej (mitomycyna, antracykliny) lub immunoterapii dopęcherzowej (wlewki szczepionki BCG). Za najskuteczniejszą w zapobieganiu progresji uważa się 3-letnią terapię BCG, jednak powoduje ona więcej powikłań niż chemioterapia dopęcherzowa (...)”.</p>	<p>Stanowisko Prezesa: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego BCG-medac, prątki BCG do immunoterapii, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do podawania do pęcherza moczowego, 1 fiołka z proszkiem + 1 system do odtwarzania i podawania z rozpuszczalnikiem po 50 ml, kod EAN: 5909991021818 we wskazaniu: leczenie nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: „Wyniki w zakresie analizy klinicznej potwierdzają skuteczność immunoterapii BCG w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego po wcześniejszym przeprowadzeniu zabiegu elektresekcji przezcewkowej guza pęcherza moczowego, jednakże aktualnie brak jest dowodów jednoznacznie wskazujących na przewagę którąkolwiek z dostępnych szczepów BCG. Wyniki porównania stosowania BCG-RIVM w miejsce BCG-Tice wskazują na istotną statystycznie przewagę ocenianej technologii w odniesieniu do ryzyka nawrotu choroby; jednak wyłącznie w populacji pacjentów z rakiem brzońcowym. Analogicznie, w analizie bezpieczeństwa nie stwierdzono wyraźnej przewagi ocenianej technologii nad komparatorem (za wyjątkiem częstości występowania objawów grypopodobnych, chociaż przedział ufności dla tego punktu końcowego znajdował się na granicy istotności statystycznej).</p> <p>Wytyczne wskazują terapię z zastosowaniem szczepów BCG jako standard postępowania we wnioskowanym wskazaniu, jest to także metoda leczenia ugruntowana w polskiej praktyce klinicznej. Prezes Agencji uważa za zasadne podkreślić, że stosowanie prątków BCG w leczeniu raka nabłonkowego pęcherza moczowego jest już w Polsce refundowane w ramach świadczenia</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Sta nowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		<p>ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (AOS) - grupa zabiegowa Z107 „wlew do pęcherza moczowego szczepionki BCG”. Wycena zabiegu obejmuje koszt szczepionki i koszt jej podania. Całkowite pokrycie kosztu udzielania świadczenia leży po stronie płatnika publicznego - Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Zakup szczepionek celem realizacji ww. świadczenia odbywa się w ramach przetargów. W odniesieniu do powyższych informacji należy wziąć pod uwagę, że ceny szczepionek kupowanych w ramach przetargu są istotnie niższe od wnioskowanej ceny szczepionki BCG-medac. Ponadto warto zaznaczyć, że proponowana cena wnioskowanej technologii, przewyższa cenę obecnie dostępnego świadczenia, w które wliczone są zarówno koszt zakupu jak i podania szczepionki (...).</p>
<p>Stano wisko Rady Przejrzystości nr 70/2015 z dnia 25 maja 2015 roku w sprawie oceny leku Hexvix (heksyl aminolewulinianu), EAN 5909990420223, w ramach programu lekowego „Leczenie raka pęcherza moczowego z wykorzystaniem heksylu aminolewulinianu podczas zabiegu przezcewkowej resekcji guza pęcherza moczowego (ICD-10 C67)”.</p> <p>Rekomendacja nr 44/2015 z dnia 25 maja 2015 r.</p>	<p>Stano wisko Rady Przejrzystości: Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Hexvix (heksyl aminolewulinianu), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do podawania do pęcherza moczowego, 85 mg, 1 fiol., kod EAN: 5909990420223, stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie raka pęcherza moczowego z wykorzystaniem heksylu aminolewulinianu podczas zabiegu przezcewkowej resekcji guza pęcherza moczowego (ICD-10: C67”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie. Nie zaproponowano instrumentu podziału ryzyka. Rada akceptuje zapisy programu lekowego.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: „Rak pęcherza moczowego jest często występującym nowotworem układu moczowo-płciowego. Aminolewulinian heksylu jest znacznikiem pozwalającym na tzw. diagnostykę fotodynamiczną,</p>	<p>Stano wisko Prezesa: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Hexvix (heksyl aminolewulinianu), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do podania do pęcherza moczowego, 85 mg, 1 fiol. w ramach programu lekowego: „Leczenie raka pęcherza moczowego z wykorzystaniem heksylu aminolewulinianu podczas zabiegu przezcewkowej resekcji guza pęcherza moczowego (ICD-10 C67)” z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: „Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe potwierdzają zasadność stosowania heksylu aminolewulinianu, jako fotoczułacza w elektroresekcji przezcewkowej; Zastosowanie metody fotodynamicznej zwiększa wykrywalność raka pęcherza w porównaniu do cystoskopii w świetle białym. Parametr ten jest niezwykle ważny w przypadkach, w których występuje wysokie ryzyko nawrotu w krótkim czasie od resekcji; Zgodnie z wynikami badań klinicznych, stosowanie wnioskowanej technologii w</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Sta nowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>której celem jest podwyższenie precyzji wykonywanych zabiegów usunięcia guza pęcherza przy jednoczesnym obniżeniu ryzyka nawrotu choroby po resekcji. Dostępne badania kliniczne umiarkowanej jakości wskazują, że zastosowanie aminolewulinianu heksylu podczas resekcji guzów pęcherza powoduje podwyższenie czułości wykrywania guza, co przekłada się na obniżenie częstości nawrotów. Metaanaliza wykonana przez wnioskodawcę w populacji ogólnej pacjentów z nowotworami pęcherza porównująca TURBT-PDD (z wykorzystaniem aminolewulinianu heksylu) z TURBT-WLD (światło białe) wykazała, że zastosowanie TURBT-PDD wiąże się ze statystycznie istotnym obniżeniem ryzyka nawrotu choroby w okresie od 3 miesięcy do 3 lat. Przewaga TURBT-PDD była także widoczna dla okresu obserwacji przekraczającego 4 lata, jednak nie osiągnęła progu istotności statystycznej (...)</p>	<p>porównaniu do obecnie stosowanej (elektroresekcji przezcewkowej w świetle białym, bez fotouczulacza) wiąże się z wyższą czułością oraz porównywalną swoistością. Wzrost czułości oznacza szansę na bardziej doszczętne wycięcie nowotworu z pęcherza moczowego. Co może mieć przełożenie na skuteczność zabiegu mierzoną czasem do nawrotu choroby. Dostępne dowody naukowe wskazują, że oceniana technologia jest wysoce opłacalna, ale wartość inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności w dużej mierze zależy od swoistości technologii (wpływ na niepewność oszacowań). Należy jednak mieć na względzie, że w tym przypadku swoistość technologii może zależeć w pewnym stopniu także od doświadczenia personelu, który przeprowadza resekcję. Wykorzystanie w obliczeniach innych wartości swoistości (wartość swoistości dla komparatora o 17% wyższa w analizie wrażliwości niż w analizie podstawowej wnioskodawcy) wskazało, że wnioskowana technologia generuje większe koszty i gorsze wyniki zdrowotne. Ze względu na wspomnianą powyżej niepewność oszacowań należałoby dążyć do obniżenia ceny wnioskowanego produktu. Ze względu na relatywnie niski wpływ na budżet (2,8 mln zł-4,3 mln zł) i powiązanie technologii z zabiegiem rozliczanym w ramach JGP, zasadne wydaje się rozważenie czy koszty administracyjne prowadzenia programu lekowego uzasadniają refundację produktu leczniczego Hexvix w ramach tej kategorii dostępności refundacyjnej (...)</p>
<p>Stano wisko Rady Konsultacyjnej nr 97/2011, z dnia 21 listopada 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych „Podanie winfluniny we wskazaniu leczenia dorosłych pacjentów z rakiem</p>	<p>Stano wisko Rady Konsultacyjnej: Rada Konsultacyjna uważa za zasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego „Podanie winfluniny we wskazaniu leczenia dorosłych pacjentów z rakiem przejściowo-komórkowym dróg moczowych zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii pochodnymi platyny”, z wykazu</p>	<p>Stano wisko Prezesa: Prezes Agencji rekomenduje usunięcie świadczenia gwarantowanego „Podanie winfluniny we wskazaniu leczenia dorosłych pacjentów z rakiem przejściowo-komórkowym dróg moczowych zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii pochodnymi platyny” z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Sta nowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>prze jscio wo - komo rkowym dro g moczowych zaawansowa nym lub z:prze rzutami po nie powo dzeniu wcze snie jsze j te rapii pocho dnymi platyny.</p> <p>Rekomendacja nr 85/ 2011:Prezesa Agenc ji:Oceny Techno logii Medyc znych z dnia 21 listopada 2011 w sprawie usunie cia z wykazu swiadze n gwarantowanych Po danie winfluniny we wskazanu lecze nie do ro stych pacjento w z rakiem prze jscio wo - komo rkowym dro g moczowych zaawansowa nym lub z:prze rzutami po nie powo dzeniu wcze snie jsze j te rapii pocho dnymi platyny.</p>	<p>swiadze n gwarantowa nych realizowa nych w ramach programu chemio te rapii nie stando rdowej.</p> <p>Uzasadnie nie sta nowiska: „Z jedyne go wiarygo dne go bada nia kliniczne go z ran do mi za cja wy nika, ze sro dnie prze zy cie pacjento w otrzy mu ja cych winflunine jest nie isto tnie sta tystyc znie dluz sze o 2,3 miesiaca w po ro wna niu do pacjento w otrzy mu ja cych tyl ko lecze nie po drzy mu ja ce. Pro blem zdra wo tny do ty czy prze de wszy stki m osob w wie ku po de szly m (glo wnie me zczy zn), u kto rych wy ste po wa nie scho rze n jest wie ksze niz w po pu la cji mlodszej, co wi a ze sie z wie kszy mi ogra ni ce nia mi dla sto so wa nia to ksy cznych te rapii oraz wie kszy m praw do po do bie nstwem po wa znych dzia la n nie po za dany ch. Po nad to te rapia winflunina jest bar dzo kosztow na, co jest po wa znym ogra ni ce nia m dla bu dze tu”.</p>	<p>Uzasadnie nie re ko men da cji: Prze glad sys te ma tyc zny dla omawia nej te rapii opie ra sie na da nych po cho dz a cych z jed nej pro by klinicz nej oraz dwu ch bada nia ch bez gru py kon tro lnej o niz szej wiary go dno sci. Z:prez sta wio ne go bada nia klinicz ne go z ran do mi za cja, w kto rym winflunine w sko jarze niu z lecze niem wspo ma ga ja cy m po ro wny wa no z sa my m lecze niem wspo ma ga ja cy m mo zemy wnio skowac, iz dla po pu la cji ITT (in ten tion-to treat), wszy scy pacjenci po dda ni pro ce so wi ran do mi za cji nie od no to wa no roz nic zna mi en nych sta tystyc znie po mi e dzy gru pa mi w od nie sie niu do oceny prze zy cia ca lko wi te go. Prze pro wa dzo na ocena ja ko sci zycia po 6, 12 oraz 18 ty go dniach nie wy ka za la zna mi en nych sta tystyc znie roz nic sro dnie ch zmia n po mi e dzy ana li zo wa ny mi gru pa mi te rapii. Row nie z przy ocenie ko rzy sci klinicz nej te rapii w ana li zo wa nej po pu la cji pacjento w (w kto rej bra no pod uwa ge: stan ogol ny pacjenta, wa ge, na si le nie bo lu oraz czes to sc ra dio te rapii pa li a ty wnej), roz ni ca w ko rzy sci klinicz nej po mi e dzy gru pa mi by la nie isto tna sta tystyc znie. Te rapia z udzia lem winfluniny cha rak te ry zu je sie row nie z licz ny mi dzia la nia mi nie po za dany mi, do naj czes cie jz ko rzy ch na le za: neu tro pe nia (80%), leu ko pe nia (85%) i a nie mia (93%).</p>

3.3 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 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 umożliwić wykrycie potencjalnych różnic między 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 EMA dotyczącymi oceny przeciwnowotworowych produktów leczniczych, do akceptowalnych pierwszorzędowych punktów końcowych zaliczane są: odsetek wyleczeń, przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby/przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS).

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

Zgodnie z załącznikiem do wspomnianych wytycznych EMA (EMA 2012), dotyczących konkretnych nowotworów, w badaniach wstępnych obiektywna odpowiedź na leczenie może być akceptowalnym punktem końcowym we wczesnej ocenie leku, pomimo że mała częstość odpowiedzi na leczenie może powodować niedoszacowanie rzeczywistych korzyści klinicznych wynikających ze stosowania danego leku. W związku z tym, inne punkty końcowe pokazujące korzyści kliniczne oraz kontrolę paliatywną (kontrola bólu, utrata masy ciała, stan sprawności) powinny zostać uwzględnione w badaniu. Prognostyczne i predykcyjne markery molekularne i mechanizmy oporności powinny być aktywnie badane. W przypadku badań podtrzymujących w porównaniu do placebo/BSC, rekomendowanym punktem końcowym jest OS.

Zgodnie z wytycznymi FDA z 2007 r. (FDA 2007), dotyczącymi wyników końcowych w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w nowotworach i terapiach biologicznych, do ważnych punktów końcowych należą:

- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS; konieczna randomizacja, niekonieczne zaślepienie badania);
- wyniki końcowe dotyczące objawów (samoocena wyników leczenia przez pacjenta, ang. *patient-reported outcomes*, PROs; badania randomizowane zaślepienie),
- przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS; surogat, konieczna randomizacja, preferowane zaślepienie);

- odsetek odpowiedzi obiektywnych (surogat, badania z jednym analizowanym ramieniem lub randomizowane badania, preferowane zaślepienie w badaniach porównujących różne terapie);
- odpowiedź całkowita (surogat, badania z jednym analizowanym ramieniem lub randomizowane badania, preferowane zaślepienie w badaniach porównujących różne terapie);
- przeżycie wolne od progresji choroby (w tym od zgonu, ang. *progression-free survival*, PFS) lub czas do progresji (ang. *time to progression*, TTP; surogat, konieczna randomizacja, preferowane zaślepienie).

Należy jednak zauważyć, iż czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) nie jest wiarygodnym kryterium oceny wartości przeciwnowotworowego leczenia systemowego i dlatego wciąż przeżycie całkowite (OS) jest istotnym punktem końcowym dla badań klinicznych w onkologii.

Podstawowym założeniem zastosowania PFS do oceny wartości leczenia systemowego przeciwnowotworowego jest twierdzenie, że jeżeli leczenie opóźnia progresję choroby, to chory żyje dłużej. Jednakże jak dotąd jedynie w kilku nowotworach wykazano, że wyniki PFS korelują z OS i w nich PFS może stanowić istotny punkt zastępczy dla OS – dotyczy to zaawansowanego raka jelita grubego, raka żołądka, raka nerki i raka jajnika (Saad 2010, Shitara 2012, Buyse 2007, Sherrill 2012). Co więcej, w 3 badaniach klinicznych III fazy z losowym doбором chorych do zastosowania immunoterapii stwierdzono, nieco wbrew intuicji, że pomimo braku poprawy PFS wykazano wydłużenie OS (badanie z sipuleucelem T w zaawansowanym raku gruczołu krokowego i 2 badania z ipilimumabem u chorych na zaawansowane czerniaki) (Kantoff 2010, Hodi 2010, Robert 2011).

Publikacja Prof. Rutkowskiego (Rutkowski 2016) wskazuje, iż z zastosowaniem PFS związanych jest wiele zagrożeń. Przede wszystkim dla wiarygodności PFS konieczna jest obiektywna ocena progresji choroby poprzez zaślepienie ramion badawczych, ocena odpowiedzi na leczenie w dokładnie tych samych punktach czasowych (gdyż inaczej prowadzi to do assessment time bias, jeżeli czas oceny ulega wahaniom lub jest niewłaściwy), niezależna ocena (np. radiologiczna), wyeliminowanie subiektywnej oceny progresji w badaniach obrazowych czy przy zastosowaniu markerów i właściwa ocena progresji (vide kryteria Choi versus RECIST w ocenie odpowiedzi na leczenie imatinibem w nowotworach podścieliskowych przewodu pokarmowego – GIST czy kryteria odpowiedzi immunologicznej przy leczeniu ipilimumabem chorych na czerniaki, uwzględniające zjawisko tzw. pseudoprogresji choroby). Innymi słowy, jeżeli opóźniona zostanie ocena PFS w badaniach obrazowych (np. z powodu awarii sprzętu), może to prowadzić do niewłaściwej oceny czasu progresji choroby (Rutkowski 2016).

Ponadto w trakcie leczenia niektórych nowotworów obserwuje się tak zwaną pseudoprogresję, czyli pozorny wczesny postęp choroby, po którym często następuje długotrwała regresja. Zjawisko to występuje między innymi u około 10% chorych otrzymujących immunoterapię. Wystąpienie pseudoprogresji może sprawiać trudności w ocenie odpowiedzi na leczenie według powszechnie przyjętych kryteriów Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) (Duchnowska 2017).

Pomimo że FDA i EMA coraz częściej akceptują PFS jako główny punkt końcowy w wielu badaniach klinicznych z randomizacją (szczególnie ich wynikiem jest istotna duża

bezwzględna wartość poprawy PFS), to w większości przypadków nie opiera się to na istniejących danych, że poprawa PFS przekłada się na poprawę OS lub jakości życia – nadal złotym standardem dla rejestracji nowych terapii jest istotne statystycznie wydłużenie OS i/lub jakości życia (QoL). **W chwili obecnej można przyjąć, że OS jest bezwzględnie najlepszym punktem końcowym oceny leczenia, gdy mediana przeżycia po progresji choroby podczas leczenia jest krótka i nie przekracza 12 miesięcy (Rutkowski 2016).**

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

- Przeżycie całkowite (OS),
- Przeżycie wolne od progresji (PFS),
- Obiektywna odpowiedź na leczenie (OR),
- Częściowa odpowiedź na leczenie (PR),
- Dodatkowe punkty końcowe:
 - Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR),
 - Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR),
 - Stabilna choroba (SD),
 - Progresja choroby (PD),
 - Jakość życia.

W zakresie bezpieczeństwa i tolerancji oceniano:

- Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,
- Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,
- Poważne zdarzenia niepożądane,
- Zgony.

3.4 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączone zostaną badania randomizowane z grupą kontrolną, przeprowadzone z zaślepieniem oraz bez zaślepienia a także badania jednoramienne (bez grupy kontrolnej).

4 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Tab. 36. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.
Interwencja (I)	Opdivo (niwolumab)
Komparator (C)	Paklitaksel - komparator główny Docetaksel - komparator dodatkowy Gemcytabina - komparator dodatkowy.
Efekty zdrowotne (O)	<p>OCENA SKUTECZNOŚCI</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite (OS) • Przeżycie wolne od progresji (PFS) • Obiektywna odpowiedź na leczenie (OR) • Częściowa odpowiedź na leczenie (PR) • Dodatkowe punkty końcowe <ul style="list-style-type: none"> o Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) o Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) o Stabilna choroba (SD) o Progresja choroby (PD) o Jakość życia <p>OCENA BEZPIECZEŃSTWA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem • Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia • Poważne zdarzenia niepożądane • Zgony
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> • Badania randomizowane z grupą kontrolną, • Badania bez grupy kontrolnej, • Opracowania wtórne, • Badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

5 Aneks 1. Leki znajdujące się na wykazie leków refundowanych w leczeniu RPM - stan na dzień 1 września 2017 r.

Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w rozpoznaniu C65, C66, C67, C68 zostały przedstawione poniżej, w Tab. 38.

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Tab. 37. Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w rozpoznaniu C65, C66, C67, C68. (Obwieszczenie MZ z dnia 28 sierpnia 2017 r.).

Substancja czynna ^a	Nazwa postaci i dawka leku	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN ^b	Grupa limitowa ^c	Urzędowa cena z bytu ^d	Cena hurtowa brutto ^e	Wysokość limitu finansowania ^f	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10 ^g	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy ^h	Poziom odpłatności ⁱ
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	5909990816194	1005,0, Carboplatinum	260,28	273,29	273,29	C.6.	0,00	bezpłatny
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml.	5909990816163	1005,0, Carboplatinum	40,50	42,53	42,53	C.6.	0,00	bezpłatny
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	5909990816170	1005,0, Carboplatinum	102,06	107,16	107,16	C.6.	0,00	bezpłatny
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	5909990816156	1005,0, Carboplatinum	18,36	19,28	19,28	C.6.	0,00	bezpłatny
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	5909990816187	1005,0, Carboplatinum	174,96	183,71	183,71	C.6.	0,00	bezpłatny
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	5909990450015	1005,0, Carboplatinum	24,62	25,85	25,85	C.6.	0,00	bezpłatny
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	5909990662760	1005,0, Carboplatinum	270,00	283,50	283,50	C.6.	0,00	bezpłatny
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	5909990450022	1005,0, Carboplatinum	46,44	48,76	48,76	C.6.	0,00	bezpłatny
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	5909990450039	1005,0, Carboplatinum	140,40	147,42	147,42	C.6.	0,00	bezpłatny

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena z bytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD-10	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Poziom odpłatności
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	5909990662753	1005.0, Carboplatinum	187,92	197,32	197,32	C.6.	0,00	bezpłatny
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	5909990776733	1005.0, Carboplatinum	43,20	45,36	45,36	C.6.	0,00	bezpłatny
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	5909990776740	1005.0, Carboplatinum	108,00	113,40	113,40	C.6.	0,00	bezpłatny
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	5909990776726	1005.0, Carboplatinum	12,96	13,61	13,61	C.6.	0,00	bezpłatny
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	5909990851058	1005.0, Carboplatinum	131,76	138,35	138,35	C.6.	0,00	bezpłatny
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	5909990477425	1005.0, Carboplatinum	41,91	44,01	44,01	C.6.	0,00	bezpłatny
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	5909990477432	1005.0, Carboplatinum	102,29	107,40	107,40	C.6.	0,00	bezpłatny
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	5909990477418	1005.0, Carboplatinum	24,84	26,08	26,08	C.6.	0,00	bezpłatny
Cisplatinum	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	5909990722600	1008.0, Cisplatinum	8,64	9,07	9,07	C.11.	0,00	bezpłatny
Cisplatinum	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	5909990722648	1008.0, Cisplatinum	64,80	68,04	68,04	C.11.	0,00	bezpłatny

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena z bytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD-10	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Poziom odpłatności
Cisplatinum	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	5909990722631	1008.0, Cisplatinum	32,40	34,02	34,02	C.11.	0,00	bezpłatny
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	5909990958535	1008.0, Cisplatinum	75,60	79,38	79,38	C.11.	0,00	bezpłatny
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	5909990958481	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,48	9,48	C.11.	0,00	bezpłatny
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	5909990958504	1008.0, Cisplatinum	42,12	44,23	44,23	C.11.	0,00	bezpłatny
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	5909990838745	1008.0, Cisplatinum	6,48	6,80	6,80	C.11.	0,00	bezpłatny
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	5909990894772	1008.0, Cisplatinum	64,80	68,04	68,04	C.11.	0,00	bezpłatny
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	5909990838769	1008.0, Cisplatinum	34,56	36,29	36,29	C.11.	0,00	bezpłatny
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	5909990838752	1008.0, Cisplatinum	17,28	18,14	18,14	C.11.	0,00	bezpłatny
Cyclaphosphamidum	Endaxon, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	5909990241019	1010.1, Cyclaphosphamidum inj.	54,96	57,71	57,71	C.13.	0,00	bezpłatny
Cyclaphosphamidum	Endaxon, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	5909990240913	1010.1, Cyclaphosphamidum inj.	14,58	15,31	11,54	C.13.	0,00	bezpłatny

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena z bytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD-10	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Poziom odpłatności
Cyclophosphamidum	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	5909990240814	1010.2, Cyclophosphamidum p.a.	72,52	76,15	76,15	C.13.	0,00	bezpłatny
Dacarbazinum	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	5909991029500	1012.0, Dacarbazinum	151,20	158,76	158,76	C.16.	0,00	bezpłatny
Dacarbazinum	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	5909991029807	1012.0, Dacarbazinum	151,20	158,76	158,76	C.16.	0,00	bezpłatny
Dacarbazinum	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	5909991029609	1012.0, Dacarbazinum	302,40	317,52	317,52	C.16.	0,00	bezpłatny
Dacarbazinum	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	5909991029708	1012.0, Dacarbazinum	75,60	79,38	79,38	C.16.	0,00	bezpłatny
Doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	5909990471027	1014.1, Doxorubicinum	36,72	38,56	38,56	C.20.	0,00	bezpłatny
Doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	5909990471010	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,48	8,62	C.20.	0,00	bezpłatny
Doxorubicinum	Caelyx, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	5909990983018	1014.3, Doxorubicinum liposomatum pegylatum	1836,00	1927,80	1927,80	C.22.	0,00	bezpłatny
Doxorubicinum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	5909990429011	1014.1, Doxorubicinum	8,64	9,07	8,62	C.20.	0,00	bezpłatny
Doxorubicinum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	5909990614837	1014.1, Doxorubicinum	82,08	86,18	86,18	C.20.	0,00	bezpłatny

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena z bytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD-10	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Poziom odpłatności
Doxorubicinum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	5909990614844	1014.1, Doxorubicinum	164,16	172,37	172,36	C.20.	0,00	bezplatny
Doxorubicinum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	5909990429028	1014.1, Doxorubicinum	41,04	43,09	43,09	C.20.	0,00	bezplatny
Doxorubicinum	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	5909990859443	1014.1, Doxorubicinum	30,24	31,75	17,24	C.20.	0,00	bezplatny
Doxorubicinum	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	5909990859535	1014.1, Doxorubicinum	138,24	145,15	145,15	C.20.	0,00	bezplatny
Doxorubicinum	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	5909990859474	1014.1, Doxorubicinum	38,88	40,82	40,82	C.20.	0,00	bezplatny
Doxorubicinum	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	5909990859405	1014.1, Doxorubicinum	16,09	16,89	8,62	C.20.	0,00	bezplatny
Doxorubicinum	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	5909990859481	1014.1, Doxorubicinum	103,68	108,86	108,86	C.20.	0,00	bezplatny
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	5909990851393	1014.1, Doxorubicinum	32,40	34,02	34,02	C.20.	0,00	bezplatny
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	5909991030599	1014.1, Doxorubicinum	16,20	17,01	17,01	C.20.	0,00	bezplatny
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	5909990851409	1014.1, Doxorubicinum	120,96	127,01	127,01	C.20.	0,00	bezplatny

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena z bytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD-10	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Poziom odpłatności
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	5909990851386	1014.1, Doxorubicinum	7,24	7,60	7,60	C.20.	0,00	bezpłatny
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	5909991141882	1014.1, Doxorubicinum	66,96	70,31	70,31	C.20.	0,00	bezpłatny
Doxorubicinum	Myocet, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji (proszek i składniki do sporządzania koncentratu)	5909990213559	1014.2, Doxorubicinum liposomanum nanopegylatum	4212,00	4422,60	4422,60	C.21.a.; C.21.b.	0,00	bezpłatny
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	5909990776115	1016.0, Etoposidum	20,52	21,55	17,01	C.24.	0,00	bezpłatny
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	5909990776214	1016.0, Etoposidum	41,04	43,09	34,02	C.24.	0,00	bezpłatny
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	5909990776313	1016.0, Etoposidum	82,08	86,18	68,04	C.24.	0,00	bezpłatny
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	5909990776016	1016.0, Etoposidum	12,31	12,93	8,51	C.24.	0,00	bezpłatny
Etoposidum	Etoposid Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	5909991070083	1016.0, Etoposidum	16,20	17,01	17,01	C.24.	0,00	bezpłatny
Etoposidum	Etoposyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	5909991233297	1016.0, Etoposidum	30,24	31,75	31,75	C.24.	0,00	bezpłatny
Etoposidum	Etoposyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	5909991198138	1016.0, Etoposidum	28,08	29,48	29,48	C.24.	0,00	bezpłatny

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena z bytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD-10	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Poziom odpłatności
Etoposidum	Etoposyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	5909991233303	1016.0, Etoposidum	60,48	63,50	63,50	C.24.	0,00	bezpłatny
Etoposidum	Etoposyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	5909991198121	1016.0, Etoposidum	11,88	12,47	12,47	C.24.	0,00	bezpłatny
Gemcitabinum	Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	5909990775200	1020.0, Gemcitabinum	18,36	19,28	19,28	C.28.	0,00	bezpłatny
Gemcitabinum	Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	5909990775224	1020.0, Gemcitabinum	67,50	70,88	70,88	C.28.	0,00	bezpłatny
Gemcitabinum	Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	5909990818143	1020.0, Gemcitabinum	124,20	130,41	130,41	C.28.	0,00	bezpłatny
Gemcitabinum	Gemcitabine Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	5909990932597	1020.0, Gemcitabinum	97,20	102,06	102,06	C.28.	0,00	bezpłatny
Gemcitabinum	Gemcitabine Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	5909990932580	1020.0, Gemcitabinum	19,44	20,41	20,41	C.28.	0,00	bezpłatny
Gemcitabinum	Gemcitabine Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	5909990932603	1020.0, Gemcitabinum	194,40	204,12	204,12	C.28.	0,00	bezpłatny
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	5909990976089	1020.0, Gemcitabinum	84,24	88,45	88,45	C.28.	0,00	bezpłatny
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	5909990976096	1020.0, Gemcitabinum	118,80	124,74	124,74	C.28.	0,00	bezpłatny

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena z bytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD-10	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Poziom odpłatności
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	5909990976072	1020.0, Gemcitabinum	17,82	18,71	18,71	C.28.	0,00	bezplatny
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	5909990976102	1020.0, Gemcitabinum	168,48	176,90	176,90	C.28.	0,00	bezplatny
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	5909990871032	1020.0, Gemcitabinum	108,00	113,40	113,40	C.28.	0,00	bezplatny
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	5909990870998	1020.0, Gemcitabinum	27,00	28,35	28,35	C.28.	0,00	bezplatny
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2000 mg	5909990871049	1020.0, Gemcitabinum	216,00	226,80	226,80	C.28.	0,00	bezplatny
Ifosfamidum	Haloxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	5909990241118	1023.0, Ifosfamidum	120,42	126,44	126,44	C.31.	0,00	bezplatny
Ifosfamidum	Haloxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	5909990241217	1023.0, Ifosfamidum	217,62	228,50	228,50	C.31.	0,00	bezplatny
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	5909990645060	1025.0, Irinotecanum	1965,96	2064,26	2064,26	C.35.	0,00	bezplatny
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	5909990645176	1025.0, Irinotecanum	237,39	249,26	249,26	C.35.	0,00	bezplatny
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	5909990645183	1025.0, Irinotecanum	651,02	683,57	683,57	C.35.	0,00	bezplatny

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena z bytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD-10	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Poziom odpłatności
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	5055565731345	1025.0, Irinotecanum	162,00	170,10	170,10	C.35.	0,00	bezpłatny
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	5055565731321	1025.0, Irinotecanum	21,60	22,68	22,68	C.35.	0,00	bezpłatny
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	5055565731352	1025.0, Irinotecanum	270,00	283,50	283,50	C.35.	0,00	bezpłatny
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	5055565731338	1025.0, Irinotecanum	54,00	56,70	56,70	C.35.	0,00	bezpłatny
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	5909990962600	1025.0, Irinotecanum	160,92	168,97	168,97	C.35.	0,00	bezpłatny
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	5909990739059	1025.0, Irinotecanum	20,44	21,46	21,46	C.35.	0,00	bezpłatny
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	5909990911172	1025.0, Irinotecanum	264,60	277,83	277,83	C.35.	0,00	bezpłatny
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	5909990739066	1025.0, Irinotecanum	47,19	49,55	49,55	C.35.	0,00	bezpłatny
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	5909990766505	1025.0, Irinotecanum	183,60	192,78	192,78	C.35.	0,00	bezpłatny
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	5909990766482	1025.0, Irinotecanum	37,80	39,69	39,69	C.35.	0,00	bezpłatny

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena z bytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD-10	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Poziom odpłatności
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	5909990766499	1025.0, Irinotecanum	75,60	79,38	79,38	C.35.	0,00	bezplatny
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	5909990871087	1025.0, Irinotecanum	75,60	79,38	79,38	C.35.	0,00	bezplatny
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	5909990871124	1025.0, Irinotecanum	127,44	133,81	133,81	C.35.	0,00	bezplatny
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	5909990871155	1025.0, Irinotecanum	216,00	226,80	226,80	C.35.	0,00	bezplatny
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg	5909990871056	1025.0, Irinotecanum	34,56	36,29	36,29	C.35.	0,00	bezplatny
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	5909990871162	1025.0, Irinotecanum	394,20	413,91	413,91	C.35.	0,00	bezplatny
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, tabl., 10 mg	5909990453924	1028.3, Methotrexatum p.o	32,36	33,98	33,98	C.41.	0,00	bezplatny
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	5909990333936	1028.2, Methotrexatum inj.	378,00	396,90	396,90	C.41.	0,00	bezplatny
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, tabl., 2,5 mg	5909990453726	1028.3, Methotrexatum p.o	8,09	8,49	8,49	C.41.	0,00	bezplatny
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, tabl., 5 mg	5909990453825	1028.3, Methotrexatum p.o	16,18	16,99	16,99	C.41.	0,00	bezplatny

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena z bytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD-10	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Poziom odpłatności
Methotrexatum	Trexan, tabl., 10 mg	5909990730346	1028.3, Methotrexatum p.o	64,80	68,04	67,96	C.41.	0,00	bezpłatny
Methotrexatum	Trexan, tabl., 2,5 mg	5909990111619	1028.3, Methotrexatum p.o	16,19	17,00	16,99	C.41.	0,00	bezpłatny
Mitomycinum	Mitomycin Accord, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/da infuzji lub do pęcherza moczowego, 10 mg	5909991273996	1029.0, Mitomycinum	36,72	38,56	38,56	C.42.	0,00	bezpłatny
Mitomycinum	Mitomycin Accord, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/da infuzji lub do pęcherza moczowego, 20 mg	5909991274016	1029.0, Mitomycinum	73,44	77,11	77,11	C.42.	0,00	bezpłatny
Mitomycinum	Mitomycin C Kyowa, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	5909990098118	1029.0, Mitomycinum	54,00	56,70	38,56	C.42.	0,00	bezpłatny
Mitomycinum	Mitomycin C Kyowa, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 20 mg	5909990098217	1029.0, Mitomycinum	108,00	113,40	77,11	C.42.	0,00	bezpłatny
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	5909990874446	1032.0, Paclitaxelum	302,40	317,52	317,52	C.47.	0,00	bezpłatny
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	5909990874361	1032.0, Paclitaxelum	52,92	55,57	55,57	C.47.	0,00	bezpłatny
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	5909990874385	1032.0, Paclitaxelum	75,60	79,38	79,38	C.47.	0,00	bezpłatny
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	5909990874347	1032.0, Paclitaxelum	27,00	28,35	28,35	C.47.	0,00	bezpłatny

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena z bytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD-10	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Poziom odpłatności
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	5909990874408	1032.0, Paclitaxelum	151,20	158,76	158,76	C.47.	0,00	bezpłatny
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	5909990018390	1032.0, Paclitaxelum	108,00	113,40	113,40	C.47.	0,00	bezpłatny
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	5909990018406	1032.0, Paclitaxelum	162,00	170,10	170,10	C.47.	0,00	bezpłatny
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg	5909990018383	1032.0, Paclitaxelum	32,40	34,02	34,02	C.47.	0,00	bezpłatny
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	5909990018420	1032.0, Paclitaxelum	324,00	340,20	340,20	C.47.	0,00	bezpłatny
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	5909990840274	1032.0, Paclitaxelum	52,92	55,57	55,57	C.47.	0,00	bezpłatny
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	5909990840267	1032.0, Paclitaxelum	27,00	28,35	28,35	C.47.	0,00	bezpłatny
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	5909990840281	1032.0, Paclitaxelum	151,20	158,76	158,76	C.47.	0,00	bezpłatny
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	5909991037093	1032.0, Paclitaxelum	259,20	272,16	272,16	C.47.	0,00	bezpłatny
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	5909991037086	1032.0, Paclitaxelum	75,60	79,38	79,38	C.47.	0,00	bezpłatny

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena z bytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD-10	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Poziom odpłatności
Paclitaxelum	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	5909990976027	1032.0, Paclitaxelum	99,79	104,78	104,78	C.47.	0,00	bezpłatny
Paclitaxelum	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	5909990976034	1032.0, Paclitaxelum	843,48	885,65	885,65	C.47.	0,00	bezpłatny
Paclitaxelum	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	5909990976010	1032.0, Paclitaxelum	40,74	42,78	42,78	C.47.	0,00	bezpłatny
Paclitaxelum	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	5909990668878	1032.0, Paclitaxelum	294,84	309,58	309,58	C.47.	0,00	bezpłatny
Temazalamidum	Temodal, kaps. twarde, 100 mg	5909990672172	1080.0, Temazalamidum	630,56	662,09	662,09	C.64.	0,00	bezpłatny
Temazalamidum	Temodal, kaps. twarde, 140 mg	5909990672219	1080.0, Temazalamidum	882,78	926,92	926,92	C.64.	0,00	bezpłatny
Temazalamidum	Temodal, kaps. twarde, 180 mg	5909990672233	1080.0, Temazalamidum	1135,00	1191,75	1191,75	C.64.	0,00	bezpłatny
Temazalamidum	Temodal, kaps. twarde, 20 mg	5909990672158	1080.0, Temazalamidum	126,11	132,42	132,42	C.64.	0,00	bezpłatny
Temazalamidum	Temodal, kaps. twarde, 250 mg	5909990672196	1080.0, Temazalamidum	1576,40	1655,22	1655,22	C.64.	0,00	bezpłatny
Temazalamidum	Temodal, kaps. twarde, 5 mg	5909990716999	1080.0, Temazalamidum	31,53	33,11	33,11	C.64.	0,00	bezpłatny

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena z bytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD-10	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Poziom odpłatności
Temazalamidum	Temastad, kaps. twarde, 100 mg	5909990805136	1080.0, Temazalamidum	334,80	351,54	351,54	C.64.	0,00	bezplatny
Temazalamidum	Temastad, kaps. twarde, 140 mg	5909990805150	1080.0, Temazalamidum	468,72	492,16	492,16	C.64.	0,00	bezplatny
Temazalamidum	Temastad, kaps. twarde, 180 mg	5909990805174	1080.0, Temazalamidum	648,00	680,40	680,40	C.64.	0,00	bezplatny
Temazalamidum	Temastad, kaps. twarde, 20 mg	5909990805105	1080.0, Temazalamidum	66,96	70,31	70,31	C.64.	0,00	bezplatny
Temazalamidum	Temastad, kaps. twarde, 250 mg	5909990805198	1080.0, Temazalamidum	864,00	907,20	907,20	C.64.	0,00	bezplatny
Temazalamidum	Temastad, kaps. twarde, 5 mg	5909990805082	1080.0, Temazalamidum	21,60	22,68	22,68	C.64.	0,00	bezplatny
Temazalamidum	Temazolamide Accord, kaps. twarde, 100 mg	5055565717325	1080.0, Temazalamidum	334,80	351,54	351,54	C.64.	0,00	bezplatny
Temazalamidum	Temazolamide Accord, kaps. twarde, 100 mg	5055565719350	1080.0, Temazalamidum	334,80	351,54	351,54	C.64.	0,00	bezplatny
Temazalamidum	Temazolamide Accord, kaps. twarde, 140 mg	5055565717332	1080.0, Temazalamidum	468,72	492,16	492,16	C.64.	0,00	bezplatny
Temazalamidum	Temazolamide Accord, kaps. twarde, 140 mg	5055565719367	1080.0, Temazalamidum	468,72	492,16	492,16	C.64.	0,00	bezplatny

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena z bytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD-10	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Poziom odpłatności
Temazalamidum	Temazalamide Accord, kaps. twarde, 180 mg	5055565717349	1080.0, Temazalamidum	602,64	632,77	632,77	C.64.	0,00	bezplatny
Temazalamidum	Temazalamide Accord, kaps. twarde, 180 mg	5055565719374	1080.0, Temazalamidum	602,64	632,77	632,77	C.64.	0,00	bezplatny
Temazalamidum	Temazalamide Accord, kaps. twarde, 20 mg	5055565717318	1080.0, Temazalamidum	66,96	70,31	70,31	C.64.	0,00	bezplatny
Temazalamidum	Temazalamide Accord, kaps. twarde, 20 mg	5055565719343	1080.0, Temazalamidum	66,96	70,31	70,31	C.64.	0,00	bezplatny
Temazalamidum	Temazalamide Accord, kaps. twarde, 250 mg	5055565717356	1080.0, Temazalamidum	837,00	878,85	878,85	C.64.	0,00	bezplatny
Temazalamidum	Temazalamide Accord, kaps. twarde, 250 mg	5055565719381	1080.0, Temazalamidum	837,00	878,85	878,85	C.64.	0,00	bezplatny
Temazalamidum	Temazalamide Accord, kaps. twarde, 5 mg	5055565717301	1080.0, Temazalamidum	16,74	17,58	17,58	C.64.	0,00	bezplatny
Temazalamidum	Temazalamide Accord, kaps. twarde, 5 mg	5055565719336	1080.0, Temazalamidum	16,74	17,58	17,58	C.64.	0,00	bezplatny
Temazalamidum	Temazalamide Fair-Med., kaps. twarde, 100 mg	5909991057640	1080.0, Temazalamidum	453,60	476,28	476,28	C.64.	0,00	bezplatny
Temazalamidum	Temazalamide Fair-Med., kaps. twarde, 140 mg	5909991057671	1080.0, Temazalamidum	635,04	666,79	666,79	C.64.	0,00	bezplatny

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena z bytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD-10	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Poziom odpłatności
Temazalamidum	Temazalamide Fair-Med., kaps. twarde, 180 mg	5909991057701	1080.0, Temazalamidum	816,48	857,30	857,30	C.64.	0,00	bezplatny
Temazalamidum	Temazalamide Fair-Med., kaps. twarde, 20 mg	5909991057602	1080.0, Temazalamidum	90,72	95,26	95,26	C.64.	0,00	bezplatny
Temazalamidum	Temazalamide Fair-Med., kaps. twarde, 250 mg	5909991057794	1080.0, Temazalamidum	1134,00	1190,70	1190,70	C.64.	0,00	bezplatny
Temazalamidum	Temazalamide Fair-Med., kaps. twarde, 5 mg	5909991057572	1080.0, Temazalamidum	22,68	23,81	23,81	C.64.	0,00	bezplatny
Temazalamidum	Temazalamide Glenmark, kapsułki twarde, 100 mg	5902020241249	1080.0, Temazalamidum	367,20	385,56	385,56	C.64.	0,00	bezplatny
Temazalamidum	Temazalamide Glenmark, kaps. twarde, 100 mg	5909991061272	1080.0, Temazalamidum	486,00	510,30	510,30	C.64.	0,00	bezplatny
Temazalamidum	Temazalamide Glenmark, kapsułki twarde, 140 mg	5902020241256	1080.0, Temazalamidum	514,08	539,78	539,78	C.64.	0,00	bezplatny
Temazalamidum	Temazalamide Glenmark, kaps. twarde, 140 mg	5909991061289	1080.0, Temazalamidum	680,40	714,42	714,42	C.64.	0,00	bezplatny
Temazalamidum	Temazalamide Glenmark, kapsułki twarde, 180 mg	5902020241263	1080.0, Temazalamidum	660,96	694,01	694,01	C.64.	0,00	bezplatny
Temazalamidum	Temazalamide Glenmark, kaps. twarde, 180 mg	5909991061296	1080.0, Temazalamidum	874,80	918,54	918,54	C.64.	0,00	bezplatny

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena z bytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD-10	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Poziom odpłatności
Temazalamidum	Temazalamide Glenmark, kapsułki twarde, 20 mg	5902020241232	1080.0, Temazalamidum	73,44	77,11	77,11	C.64.	0,00	bezpłatny
Temazalamidum	Temazalamide Glenmark, kaps. twarde, 20 mg	5909991061265	1080.0, Temazalamidum	97,20	102,06	102,06	C.64.	0,00	bezpłatny
Temazalamidum	Temazalamide Glenmark, kapsułki twarde, 250 mg	5902020241270	1080.0, Temazalamidum	918,00	963,90	963,90	C.64.	0,00	bezpłatny
Temazalamidum	Temazalamide Glenmark, kaps. twarde, 250 mg	5909991061302	1080.0, Temazalamidum	1215,00	1275,75	1275,75	C.64.	0,00	bezpłatny
Temazalamidum	Temazalamide Glenmark, kaps. twarde, 5 mg	5909991061258	1080.0, Temazalamidum	24,30	25,52	25,52	C.64.	0,00	bezpłatny
Thiotepa	Tepadina, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	5909990893553	1037.0, Thiotepa	3499,20	3674,16	3674,16	C.55.	0,00	bezpłatny
Thiotepa	Tepadina, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 15 mg	5909990893546	1037.0, Thiotepa	577,80	606,69	551,12	C.55.	0,00	bezpłatny
Vinblastini sulfas.	Vinblastin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	5909990117321	1040.0, Vinblastinum	216,00	226,80	226,80	C.60.	0,00	bezpłatny
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	5909990669493	1041.0, Vincristinum	25,38	26,65	26,65	C.61.	0,00	bezpłatny
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	5909990669523	1041.0, Vincristinum	124,20	130,41	130,41	C.61.	0,00	bezpłatny

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena z bytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD-10	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Poziom odpłatności
Vincristini sulfas	Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	5909990117413	1041.0, Vincristinum	259,20	272,16	272,16	C.61.	0,00	bezpłatny
Vinorelbinum	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	5909990173617	104.2.1, Vinorelbinum inj	529,20	555,66	555,66	C.63.	0,00	bezpłatny
Vinorelbinum	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	5909990173624	104.2.1, Vinorelbinum inj	2646,00	2778,30	2778,30	C.63.	0,00	bezpłatny
Vinorelbinum	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	5909990945016	104.2.2, Vinorelbinum p.o.	174,59	183,32	183,32	C.63.	0,00	bezpłatny
Vinorelbinum	Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	5909990945115	104.2.2, Vinorelbinum p.o.	261,88	274,97	274,97	C.63.	0,00	bezpłatny
Vinorelbinum	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	5909990573325	104.2.1, Vinorelbinum inj	648,00	680,40	555,66	C.63.	0,00	bezpłatny
Vinorelbinum	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	5909990573349	104.2.1, Vinorelbinum inj	1296,00	1360,80	1360,80	C.63.	0,00	bezpłatny
Vinorelbinum	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	5909990668045	104.2.1, Vinorelbinum inj	54,00	56,70	55,57	C.63.	0,00	bezpłatny
Vinorelbinum	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	5909990668052	104.2.1, Vinorelbinum inj	270,00	283,50	277,83	C.63.	0,00	bezpłatny
Vinorelbinum	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	5909991314439	104.2.1, Vinorelbinum inj	21,60	22,68	22,68	C.63.	0,00	bezpłatny

Nivolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.




Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena z bytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD-10	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Poziom odpłatności
Vinorelbinum	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	5909991314446	104 2.1, Vinorelbinum inj.	108,00	113,40	113,40	C.63.	0,00	bezpłatny

Spis rysunków

Rys. 1. Raki urotelialne górnych i dolnych dróg moczowych.	9
Rys. 2. Struktura zachorowań na nowotwory złośliwe u mężczyzn w 2014 r (KRN)	25
Rys. 3. Struktura zachorowań na nowotwory złośliwe według płci i wieku w 2014 r (Wojciechowska 2014).	26
Rys. 4. Struktura zgonów na nowotwory złośliwe u mężczyzn 2014 r (Wojciechowska 2014).	28
Rys. 5. Produkty lecznicze stosowane w raku pęcherza moczowego zgodnie z aktualną praktyką kliniczną (największe udziały w rynku).	77

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	7
Tab. 2. Raki urotelialne w podziale na ICD-10 - odsetek zachorowań (KRN, EAU 2016).....	10
Zestawienie typów histologicznych nowotworów złośliwych raka pęcherza, wraz z częstością ich występowania, przedstawiono w tabeli poniżej w Tab. 3.	12
Tab. 4. Typy histologiczne nowotworów złośliwych pęcherza moczowego (AWA Hexvix)....	12
Tab. 5. Stopnie złośliwości nieinwazyjnych nowotworów urotelialnych wg WHO 2004.....	13
Tab. 6. Klasyfikacja TNM raka pęcherza moczowego z 2010 roku (Wytyczne PTOK 2013). .	13
Tab. 7. Stopnie zaawansowania klinicznego raka pęcherza moczowego według TNM z 2010 roku (Wytyczne PTOK 2013).	15
Tab. 8. Klasyfikacja TNM pierwotnego raka cewki moczowej (Wytyczne EAU 2016).	15
Tab. 9. Stopnie zaawansowania raka miedniczki nerkowej i moczowodu (Szczeklik 2016). 16	
Tab. 10. Tabele punktowe opracowane przez EORTC do niezależnej oceny ryzyka nawrotu i progresji u pacjentów z nienaciekającym mięśniówką RPM.	17
Tab. 11. Tabele punktowe opracowane przez CUETO do niezależnej oceny ryzyka nawrotu i progresji u pacjentów z nienaciekającym mięśniówką RPM.	18
Tab. 12. Prawdopodobieństwo nawrotu/progresji w zależności od sumy punktów związanych z czynnikami ryzyka wg EORTC i CUETO.....	18
Tab. 13. Wyniki analizy przeżycia specyficznego dla choroby na podstawie pracy Türkölmez 2007.....	19
Tab. 14. Zachorowania i zgony dotyczące raków urotelialnych w 2014 r. (KRN).	24
Tab. 15. Rozpoznania raka pęcherza moczowego w latach 2013-2016 na podstawie danych NFZ (AWA BCG Medac).....	27
Tab. 16. Schematy chemioterapii w raku pęcherza moczowego.....	31
Tab. 17. Analiza wytycznych obowiązujących w diagnostyce i terapii raka urotelialnego dolnych dróg moczowych: raka pęcherza moczowego (bladder cancer).	35
Tab. 18. Analiza wytycznych obowiązujących w terapii raka urotelialnego dolnych dróg moczowych: pierwotnego raka cewki moczowej (ang. primary urethral carcinoma).....	50
Tab. 19. Analiza wytycznych obowiązujących w terapii raka urotelialnego górnych dróg moczowych: miedniczka nerkowa, moczowód (ang. upper urinary tract urothelial).....	51
Tab. 20. Zachorowania i zgony dotyczące raków urotelialnych w 2014 r. (Dane KRN).....	54
Tab. 21. Konsensus ekspertów dotyczący liczebności populacji chorych, którzy mogliby kwalifikować się do leczenia niwolumabem w analizowanym wskazaniu.	56
Tab. 22. Hipotetyczna maksymalna populacja docelowa dla niwolumabu (potencjał rynku).	57
Tab. 23. Potencjał rynku dla niwolumabu.....	57
Tab. 24. Opinie poszczególnych ekspertów dotyczące przejmowania rynku przez niwolumab w kolejnych latach.	58
Tab. 25. Liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.	58

Tab. 26. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	59
Tab. 27. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.	60
Tab. 28. Wskazania refundacyjne w krajach UE i EFTA, w których niwolumab objęty jest finansowaniem ze środków publicznych.	65
Tab. 29. Wnioskowany sposób finansowania.	68
Tab. 30. Wnioskowane wskazanie.	68
	
	
	
Tab. 34. Rekomendacje refundacyjne dla Opdivo w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny, stan na 9.10.2017 r.	73
Tab. 35. Refundowane substancje czynne w rozpoznaniu C65 (rak miedniczki nerkowej), C66 (rak moczowodu), C67 (rak pęcherza moczowego), C68 (rak cewki moczowej).	75
Tab. 36. Stanowiska AOTMiT dla terapii stosowanych w leczeniu raka pęcherza moczowego.	88
Tab. 37. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	95
Tab. 38. Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w rozpoznaniu C65, C66, C67, C68 (Obwieszczenie MZ z dnia 28 sierpnia 2017 r.).	97

Bibliografia

- American Cancer Society** ACS. Bladder Cancer - Detailed Guide. <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003085-pdf.pdf>, dostęp 10.10.2017.
- ASCO 2016** Matthew I. Milowsky, R. Bryan Rumble, Christopher M. Booth, Timothy Gilligan, Libni J. Eapen, Ralph J. Hauke, Pat Boumansour, and Cheryl T. Lee. Guideline on Muscle-Invasive and Metastatic Bladder Cancer (European Association of Urology Guideline): American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement. *J. Clin Oncol* 34: 1945-1952.
- AOTMIT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016.
- AWA BCG Medac** Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku BCG Medac (prątki BCG do immunoterapii) we wskazaniu: „leczenie nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego”. Nr: OT.4350.8.2017.
- AWA Hexvix** Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Hexvix (heksyl aminolewulinianu) w ramach programu lekowego: "Leczenie raka pęcherza moczowego z wykorzystaniem heksylu aminolewulinianu podczas zabiegu przezcewkowej resekcji guza pęcherza moczowego (ICD-10 C67)". Nr: AOTM-OT-4351-10/2015.
- Babjuk 2009** Babjuk M. Transurethral Resection of Non-muscle-invasive Bladder Cancer. *European Urology Supplements*. 2009; 8(7): 542-548.
- BUG-BAUS-ABC 2013** Multi-disciplinary Team (MDT) Guidance for Managing Bladder Cancer. 2nd Edition (January 2013). BUG-BAUS-ABC.
- Buyse 2007** Buyse M, Burzykowski T, Carroll K i wsp. Progression-free survival is a surrogate for survival in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5218-5224.
- Bobirski 2009** Bobirski J, Lipinski M. Tabele ryzyka EORTC - nowe narzędzie diagnostyczne w urologii. *Pol. Merk. Lek.* 2009; 27(162): 524.
- Cancer Research UK** Bladder cancer - risk factors: Cancer Research UK. <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/bladder/riskfactors/>, dostęp 10.10.2017.
- Charakterystyka Produktu Leczniczego Docetaxel Accord** Charakterystyka Produktu Leczniczego Docetaxel Accord. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170223136922/ann_136922_pl.pdf, dostęp 8.10.2017.
- Charakterystyka Produktu Leczniczego Gempol** Charakterystyka Produktu Leczniczego Gempol. [http://chpl.com.pl/data_files/2012-07-23_Gempol_ChPL_5.07.12_\(IB_6\).pdf](http://chpl.com.pl/data_files/2012-07-23_Gempol_ChPL_5.07.12_(IB_6).pdf), dostęp 8.10.2017.
- Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo** Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150619132099/ann_132099_pl.pdf, dostęp 1.10.2017;
- Charakterystyka Produktu Leczniczego Paclitaxel-Ebewe** Charakterystyka Produktu Leczniczego Paclitaxel-Ebewe. http://chpl.com.pl/data_files/2012-08-27_2012-06-21_Paclitaxel-Ebewe_6mg_ml_conc_5mPC.pdf, dostęp 8.10.2017.
- CUA 2015** Kassouf W, Traboulsi SL, Kulkarni GS i wsp. CUA guidelines on the management of non-muscle invasive bladder cancer. *Can Urol Assoc J*; 2015; 9(9-10): E690-704.
- Duchnowska 2017** Duchnowska R. Zjawisko pseudoprogresji w trakcie immunoterapii u chorych na nowotwory. *Onkol Prakt Klin Edu* 2017; 3(2): 67-70.
- EAU 2016** Babjuk M, Böhle A, Burger M i wsp. Guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer (Ta, T1 and CIS). European Association of Urology 2016. <http://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/>; 10.10.2017 r.
- EMA 2012** European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 13 December 2012.
- ESMO 2014** Bellmunt J, Orsola A, Leow JJ i wsp. Wytyczne ESMO. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2014; 25 Suppl 3: iii40-iii48.

FDA 2007	Food and Drug Administration. Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. May 2007.
Ferlay 2013	Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, i in. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. <i>European journal of cancer</i> (Oxford, England: 1990); 2013; 49(6): 1374- 1403.
GLOBOCAN 2012	GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence Worldwide 2012. http://globocan.iarc.fr/Default.aspx , dostęp 10.10.2017.
Hodi 2010	Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF i wsp. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. <i>N Engl J Med</i> 2010; 363: 711-723.
ICD- 10 Version: 2016	Klasyfikacja chorób: http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en , dostęp 10.10.2017.
JUA 2009	Wytyczne JUA Evidence-based clinical practice guidelines for bladder cancer (summary - JUA 2009 Edition). <i>International journal of urology: official journal of the Japanese Urological Association</i> . 2010; 17(2): 102-124.
Kantoff 2010	Kantoff PW, Higano CS, Shore ND i wsp; IMPACT Study Investigators. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. <i>N Engl J Med</i> 2010; 363: 411-422.
Kiriluk 2012	Kiriluk KJ, Prasad SW, Patel AR, i in. Bladder cancer risk from occupational and environmental exposures. <i>Urologic oncology</i> . 2012; 30(2): 199-211.
Klasyfikacja TNM raka pęcherza moczowego	Klasyfikacja TNM raka pęcherza moczowego. http://eurolgia.pl/g/143,klasyfikacja_tnm , dostęp 10.10.2017.
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów, http://onkologia.org.pl/ , dostęp 15.08.2017.
Krzakowski 2006	Krzakowski M (red). <i>Onkologia kliniczna. Tom II: Warszawa-2006</i> .
MacLennan 2007	MacLennan GT, Kirkali Z, Cheng L. Histologic Grading of Noninvasive Papillary Urothelial Neoplasms. <i>European Urology</i> . 2007; 51(4):889-898.
Madej 2009	Madej A, Markowski M, Różański W, i in. Porównanie częstości nawrotów nieinwazyjnych nowotworów pęcherza moczowego leczonych przezcewkową elektroresekcją z zastosowaniem cystoskopii światła białego i cystoskopii fluorescencyjnej (diagnostyki fotodynamicznej). <i>Onkol. Pol.</i> 2009; 12(2): 47-50.
Nawrocki 2002	Nawrocki S, Milecki P, Skaceł T. Leczenia raka pęcherza moczowego: stan obecny i perspektywy. <i>Współczesna Onkologia</i> . 2002; (6):465-472.
NCCN 2017	National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology, Bladder Cancer, version 3.2017 - May 8.2017
NICE 2015	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). https://www.nice.org.uk/guidance/ng2/chapter/1-Recommendations#treatng-non-muscle-invasive-bladder-cancer-2 ; dostęp 10.10.2017 r.
Obwieszczenie MZ z dnia 28 sierpnia 2017 r.),	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
RACGP 2011	Arianayagam R, Arianayagam M, Rashid P. Bladder cancer. Current management. <i>Australian Family Physician</i> Vol. 40, No: 4, April 2011: 209-213.
Raport AOTMiT Podanie winfluniny	Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. „Podanie winfluniny we wskazaniu leczenie dorosłych pacjentów z rakiem przejściowo-komórkowym dróg moczowych zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii pochodnymi platyny”. Nr. AOTM-OT-431-2/2011.
Robert 2011	Robert C, Thomas L, Bondarenko I i wsp. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. <i>N Engl J Med</i> 2011; 364: 2517-2526.
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.
Rutkowski 2016	Rutkowski P, Czas przeżycia wolnego od progresji choroby nie jest wiarygodnym kryterium oceny wartości przeciwnowotworowego leczenia systemowego. <i>Journal of Oncology</i> 2016, volume 66, number 1, 68-69 DOI: 10.5603/NJO.2016.0009. Polskie Towarzystwo Onkologiczne

- ISSN 0029-540X
- Saad 2010** Saad ED, Katz A, Hoff PM i wsp. Progression-free survival as surrogate and as true end point: insights from the breast and colorectal cancer literature. *Ann Oncol* 2010; 21: 7-12.
- Serwis medyczny dla pacjentów i lekarzy** http://www.onkonet.pl/dp_nump_npecherza.html, dostęp 10.10.2017.
- Sherrill 2012** Sherrill B, Kaye JA, Sandin R i wsp. Review of meta-analyses evaluating surrogate endpoints for overall survival in oncology. *Onco Targets Ther* 2012; 5: 287-296.
- Shitara 2012** Shitara K, Ikeda J, Yokota T i wsp. Progression-free survival and time to progression as surrogate markers of overall survival in patients with advanced gastric cancer: analysis of 36 randomized trials. *Invest New Drugs* 2012; 30: 1224-1231.
- Sokołowska-Pituchowa 2012** Sokołowska-Pituchowa J. Anatomia człowieka; podręcznik dla studentów medycyny; Warszawa 2012.
- Stelmach 2013** Stelmach A. (red). Wytyczne PTOK. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2013.
- Sylvester 2006** Sylvester RJ, van der Meijden APW, Oosterlinck W, i in. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *European urology*. 2006; 49(3):466-465; discussion 475-477.
- Szczekliak 2016** Szczekliak A. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2016. Medycyna Praktyczna, Kraków 2016.
- Thalmann 2008** Thalmann GN, Stein JP. Outcomes of radical cystectomy. *BJU International*. 2008; 102(9b):1279-1288.
- Türkölmez 2007** Türkölmez K, Tokgöz H, Reşortlu B, i in. Muscle-invasive bladder cancer: predictive factors and prognostic difference between primary and progressive tumors. *Urology*. 2007; 70(3):477-481.
- 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).
- Więckowska 2015** Więckowska B. Proces leczenia w Polsce - analizy i modele. Tom I: Onkologia. Warszawa 2015. file:///C:/Users/B50-80/AppData/Roaming/Skype/My%20Skype%20Received%20Files/onkologiapl20150210.pdf, dostęp 10.10.2017.
- Wojciechowska 2014** Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2014 roku. file:///C:/Users/B50-80/Desktop/P%20R%20O%20J%20E%20K%20T%20Y/4%20NIW%20OLUWAB_rak%20pęcherza%20(II%20linia)/APD_Opdivo/Epidemiologia/Nowotwory2014.pdf, dostęp 17.03.2017.
- Wytyczne PTOK 2013** Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Nowotwory układu moczowo-płciowego. http://onkologia.zalacenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_07_Nowotwory%20układu%20moczowo-płciowego.pdf, dostęp 10.10.2017.
- Wytyczne PTU 2013** Wytyczne postępowania u chorych z nienaciekającym mięśniówką rakiem pęcherza moczowego (Ta, T1 i CIS); u chorych z rakami przejściowonabłonkowymi górnych dróg moczowych; u chorych z naciekającym mięśniówką i przerzutowym rakiem pęcherza moczowego; u chorych z pierwotnym rakiem cewki moczowej. Opracowane i przyjęte przez Polskie Towarzystwo Urologiczne za zgodą European Association of Urology.
- Van den Bosch 2011** Van den Bosch S, Alfred Witjes J. Long-term Cancer-specific Survival in Patients with High-risk, Non-muscle-invasive Bladder Cancer and Tumour Progression: A Systematic Review. *European Urology*. 2011; 60(3):493-500.