

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Wersja 1.00



PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®) W LECZENIU RAKA UROTELIALNEGO



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Spis treści

INDEKS SKRÓTÓW	5
1. WSTĘP	8
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego	8
1.2. Uzasadnienie celu analizy	8
2. PROBLEM ZDROWOTNY	10
2.1. Definicja	10
2.2. Epidemiologia.....	10
2.2.1. Dane światowe.....	11
2.2.2. Dane polskie	15
2.2.3. Epidemiologia z perspektywy zdrowia publicznego	18
2.2.4. Liczebność populacji docelowej	19
2.3. Etiologia i patogenezę.....	19
2.4. Rozpoznanie	22
2.4.1. Diagnostyka	22
2.4.2. Ocena stopnia zaawansowania	23
2.5. Przebieg choroby i rokowanie	26
2.6. Leczenie	28
2.7. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii	31
2.7.1. Cele terapeutyczne i oceniane punkty końcowe	31
2.7.2. Ocena wpływu surogatów na punkty końcowe istotne dla pacjenta	33
3. ANALIZA WYTYCZNYCH PRAKTYKI KLINICZNEJ	35
4. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA W POLSCE	40
5. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH	42
5.1. Aktualny status rejestracyjny i refundacyjny w Polsce.....	42
5.2. Rekomendacje finansowe	47
5.3. Proponowany program lekowy [dane poufne]	50
6. WSTĘPNA ANALIZA KLINICZNA	52
6.1. Cel wstępnej analizy klinicznej.....	52
6.2. Schemat przeprowadzenia wstępnej analizy klinicznej	52
6.3. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych	53

6.4. Wyniki wstępnej analizy klinicznej	54
6.5. Podsumowanie.....	58
7. UZASADNIENIE WYBORU KOMPparatorÓW.....	59
8. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I KOMPparatorÓW.....	61
8.1. Pembrolizumab	61
8.2. Docetaksel	63
8.3. Paklitaksel	65
9. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECZYJNEGO.....	67
9.1. Populacja docelowa	67
9.2. Interwencja.....	67
9.3. Komparatory.....	67
9.4. Punkty końcowe	67
9.5. Metodyka.....	67
10. BIBLIOGRAFIA	69
11. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW	76
11.1. Spis tabel	76
11.2. Spis wykresów	77
11.3. Spis rysunków	77
ANEKS A. KLASYFIKACJE TNM W ZALEŻNOŚCI OD LOKALIZACJI RAKA UROTELIALNEGO	78
ANEKS B. LEKI REFUNDOWANE W RAMACH KATALOGU CHEMIOTERAPII W NOWOTWORACH ZŁOŚLIWYCH UKŁADU MOCZOWEGO (ICD-10: C65-68).....	81
ANEKS C. METODYKA PRZESZUKANIA SYSTEMATYCZNEGO DLA GEMCYTABINY	84
C.1. Strategia i wyniki wyszukiwania w bazach informacji medycznej.....	84
C.2. Diagram PRISMA.....	87
C.3. Badania wykluczone ze wstępnej analizy klinicznej	88

Indeks skrótów

AE	Zdarzenie niepożądane (<i>Adverse event</i>)
AHS	Kanadyjska agencja HTA (<i>Alberta Health Service</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCO	Amerykańskie stowarzyszenie ds. onkologii (<i>American Society of Clinical Oncology</i>)
BCG	Szczepionka BCG (<i>Bacillus Calmette-Guérin</i>)
BIA	Analiza wpływu na budżet (<i>Budget Impact Analysis</i>)
CADTH	Kanadyjska Agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CT	Tomografia komputerowa (<i>Computed tomography</i>)
CI	Przedział ufności (<i>Confidence interval</i>)
DTX	Docetaksel
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Agency for the Evaluation of Medicinal Products</i>)
EAU	Europejskie stowarzyszenie ds. urologii (<i>European Association of Urology</i>)
ECOG	Amerykańska organizacja ds. badań nad nowotworami (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
ESMO	Europejskie stowarzyszenie ds. badań nad nowotworami (<i>European Society for Medical Oncology</i>)
GEM	Gemcytabina
G-CSF	Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (<i>Granulocyte colony-stimulating factor</i>)

HAS	Francuska agencja HTA (<i>Haute Autorité de Santé</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MRI	Obrazowanie rezonansem magnetycznym (<i>Magnetic Resonance Imaging</i>)
MCAVI	Schemat chemioterapii oparty o metotreksat z karboplatiną z winblastyną (<i>methotrexat, carboplatin, vinblastin</i>)
MVAC	Schemat chemioterapii oparty o metotreksat, winblastynę, doksorubicynę i cisplatinę (<i>methotrexate, vinblastin, adriamycin, cisplatin</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	A amerykańska organizacja ds. nowotworów (<i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja HTA (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
nRCT	Badanie nierandomizowane (<i>Non-randomized controlled trial</i>)
ORR	Ogólna odpowiedź na leczenie (<i>Overall response rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall Survival</i>)
PBAC	Australijska agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PD-1	Receptor programowanej śmierci 1 (<i>Programmed death receptor 1</i>)
PD-L1	Receptor programowanej śmierci 1 (<i>Programmed death-ligand 1</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (<i>Progression Free Survival</i>)

PICO	Akromim pytania klinicznego: populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe (<i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PTX	Paklitaksel
QoL	Jakość życia (<i>Quality Of Life</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized controlled trial</i>)
RWD	Dane pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej (<i>Real World Data</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenie niepożądane (<i>Serious adverse event</i>)
SEER	Amerykański program ds. epidemiologii nowotworów (<i>Surveillance, Epidemiology and End Result Program</i>)
SMC	Szkocka agencja HTA (<i>Scottish Medicine Consortium</i>)
TNM	Klasyfikacja służąca do określenia stopnia zaawansowania nowotworu
TURbt	Przezcewkowa lektrorekcja guza pęcherza moczowego (<i>transurethral resection of bladder tumor</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
WLR	Wykaz leków refundowanych
WNF	Winflunina

1. Wstęp

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie pembrolizumabu (Keytruda®) stosowanego w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny.

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. przedstawienie aktualnych standardów postępowania we wskazaniu (*practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
3. prezentację opcji terapeutycznych dostępnych w Polsce,
4. przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego pembrolizumabu oraz poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
5. analizę rekomendacji dotyczących finansowania pembrolizumabu,
6. wstępną analizę kliniczną ukierunkowaną na ocenę w dostępności dowodów naukowych dla poszczególnych opcji terapeutycznych,
7. wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać pembrolizumab w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem,
8. proponowany zakres oraz metodykę analizy oceny technologii medycznych wymaganych do wnioskowania o finansowanie pembrolizumabu ze środków publicznych.

1.2. Uzasadnienie celu analizy

Rak urotelialny, obejmujący lokalizacje takie jak pęcherz moczowy, moczowód, miedniczka nerkowa i cewka moczowa (ICD-10: C65-68), jest jednym z najczęściej występujących nowotworów w Europie oraz krajach Ameryki Północnej [1]. Zgodnie z danymi epidemiologicznymi, rak pęcherza moczowego, wywodzący się histologicznie z nabłonka przejściowego (*transitional epithelium*) i stanowiący ok. 90–95% wszystkich nowotworów pęcherza moczowego i nowotworów urotelialnych ogółem, plasuje się w pierwszej piątce najbardziej rozpowszechnionych nowotworów u mężczyzn w Polsce oraz w pierwszej piętnastce u kobiet [2, 3]. W większości przypadków, rak pęcherza moczowego diagnozowany jest w stadium powierzchniowym (ok. 70% pacjentów), w którym możliwe jest zastosowanie leczenia zachowawczego. Tym niemniej u część pacjentów rozpoznawany jest w późniejszym stadium choroby, wymagającym zastosowania radykalnego leczenia chirurgicznego najczęściej w skojarzeniu z chemioterapią lub radioterapią.

Złotym standardem chemioterapii w tym stadium choroby są schematy oparte na pochodnych platyny [4], tym niemniej u 40-70% pacjentów pomimo zastosowanego leczenia dochodzi do nawrotu lub progresji choroby [5–7]. Dalsze możliwości terapeutyczne są istotnie ograniczone i polegają na powtórzeniu dotychczas stosowanego schematu lub zastosowaniu innych schematów chemioterapii, przy czym ich skuteczność jest istotnie ograniczona [8]. Sytuację polskich pacjentów dodatkowo utrudnia fakt, że żaden z nowych leków, dopuszczonych do obrotu w ciągu ostatnich lat, nie jest w Polsce refundowany, w tym m.in. pembrolizumab (Keytruda®), niwolumab (Opdivo®) czy atezolizumab (Tecentriq®) [9–12]. Można zatem jednoznacznie stwierdzić, że polscy pacjenci z rakiem urotelialnym w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny charakteryzują się szczególnie niekorzystnym rokowaniem z powodu ograniczonych możliwości terapeutycznych oraz, że istnieje w tej grupie pacjentów uzasadniona potrzeba wprowadzenia do terapii nowych i skutecznych opcji terapeutycznych (*therapeutic unmet need*).

W sierpniu 2017 roku Europejska Agencja ds. Leków (EMA) wydała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu pembrolizumabu (Keytruda®) we wskazaniu obejmującym monoterapię raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny. Pembrolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2, przez co wspomagana jest odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworowa. Skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu potwierdzono w ramach randomizowanego badania klinicznego – KEYNOTE-045 [13–15], w którym wykazano, że terapia z wykorzystaniem pembrolizumabu skutkowała istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia całkowitego oraz istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w porównaniu do standardowej chemioterapii.

Podsumowując, finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Keytruda®, pozwoliłoby poszerzyć możliwości terapeutyczne dorosłych pacjentów z rakiem urotelialnym w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, u których wcześniej zastosowano pochodne platyny, a tym samym umożliwiłoby skuteczniejsze leczenie i w konsekwencji przedłużenie życia pacjentów z zachowaniem dotychczasowej jakości życia.

2. Problem zdrowotny

2.1. Definicja

Rak urotelialny (*urothelial carcinoma*) to nowotwór wywodzący się z komórek nabłonka przejściowego, zwanego także nabłonkiem urotelialnym, wyściełającego pęcherz oraz drogi moczowe [16]. Zgodnie z klasyfikacją wg kodów ICD-10, nowotwór ten może obejmować:

- miedniczkę nerkową (ICD-10: C65)
- moczowód (ICD-10: C66)
- pęcherz moczowy (ICD-10: C67)
- inne i nieokreślone narządy układu moczowego np. cewkę moczową (ICD-10: C68) [17].

Powyższa klasyfikacja wg ICD-10, nie pozwala na odróżnienie nowotworów pochodzenia urotelialnego od nowotworów o innym typie etiologii (np. raka płaskonabłonkowego lub gruczolowego). Zgodnie z dostępnymi danymi literaturowymi przyjmuje się jednak, iż rak urotelialny pęcherza stanowi ok. 90% wszystkich rozpoznawanych nowotworów pęcherza moczowego, jak również >90% wszystkich nowotworów urotelialnych układu moczowego i w związku z powyższym ma on największe znaczenie kliniczne. Pozostałe nowotwory urotelialne, obejmujące miedniczkę nerkową, moczowody czy cewkę moczową występują znacznie rzadziej, łącznie u <10% pacjentów. Podobnie nowotwory pęcherza moczowego pochodzenia innego niż urotelialne, tj. płaskonabłonkowego oraz gruczolowego są rozpoznawane u odpowiednio <8% oraz <2% pacjentów [2, 16, 18].

Ze względu na lokalizację, rak urotelialnego można podzielić na raka urotelialnego górnych dróg moczowych (UTUC, *upper tract urothelial carcinoma*), który obejmuje miedniczki nerkowe i moczowody oraz raka urotelialnego dolnych dróg moczowych (LTUC, *lower tract urothelial carcinoma*) z lokalizacją w pęcherzu lub cewce moczowej [19]. Z kolei ze względu na stopień zaawansowania histologicznego, rak urotelialny dzieli się na:

- raka śród nabłonkowego (*in situ*),
- raka powierzchniowego (tj. brodawczaki), nienaciekającego na ściany mięśniówki (*non-invasive*),
- raka naciekającego na mięśniówkę (*invasive*) [2].

2.2. Epidemiologia

Poniżej przedstawiono dostępne dane epidemiologiczne dla poszczególnych rodzajów raka urotelialnego opisanych kodami ICD-10: C65–68, ze szczególnym uwzględnieniem raka pęcherza moczowego (C67), stanowiącego ponad 90% wszystkich nowotworów urotelialnych [18, 20].

W dostępnych danych literaturowych prezentowane są na ogół współczynniki epidemiologiczne dla poszczególnych nowotworów zaliczanych do nowotworów urotelialnych, zasadniczo brak jest danych odnośnie współczynników epidemiologicznych dla raka urotelialnego.

2.2.1. Dane światowe

Chorobowość

Rak pęcherza moczowego jest jednym z najczęściej występujących nowotworów układu moczowego [20]. Zgodnie z danymi PTOK 2013, w krajach Unii Europejskiej rak pęcherza jest czwartym najczęściej występującym rodzajem nowotworu u mężczyzn oraz jedenastym u kobiet i stanowi on około 5% wszystkich nowotworów złośliwych. [2] Według światowych danych epidemiologicznych, zebranych w 2012 r. przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem (*International Agency for Research on Cancer*, IARC) w ramach projektu GLOBOCAN, w 5-letnim okresie obserwacji, rozpowszechnienie raka pęcherza moczowego wynosiło 1 mln 319 tys. przypadków, z czego 536 tys. odnotowano w regionie europejskim WHO [21]. Zgodnie z amerykańskimi danymi pochodzącymi z programu SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*) w 2015 r. w USA żyło ponad 708 tys. pacjentów chorujących na raka pęcherza, z czego pacjenci w stadium miejscowo zaawansowanym i z przerzutami, stanowili ok. 11% (Wykres 1) [22]. Szacuje się, iż ok. 90% wszystkich nowotworów pęcherza jest pochodzenia urotelialnego [2]. Niemniej jednak w krajach Afryki, Bliskiego Wschodu i Azji, częstość występowania raka pęcherza o pochodzeniu innym niż urotelialne jest nieco wyższa ze względu na większe rozpowszechnienie schistosomatoz w tych regionach, wywołujących zmiany brodawkowate pęcherza [2, 18]. Rak pęcherza moczowego jest najczęściej diagnozowany wśród osób w wieku 65–74 lat, z medianą wieku w momencie diagnozy 72 lata. [22, 23].

Zgodnie z danymi RARECARE, który jest częścią projektu EURO CARE-5, rak urotelialny miedniczek nerkowych, moczowodu oraz cewki moczowej należy do grona nowotworów rzadkich. W latach 2000–2007 w Europie odnotowano 22,1 tys. pacjentów z urotelialnym rakiem miedniczek nerkowych oraz 1,4 tys. pacjentów z urotelialnym rakiem cewki moczowej. Dla porównania w tym samym okresie odnotowano 246 tys. przypadków z urotelialnym rakiem pęcherza moczowego (Tabela 1) [24].

Tabela 1.
Dane epidemiologiczne dotyczące raka urotelialnego w zależności od lokalizacji nowotworu w Europie na podstawie danych z RARECARE [24]

Lokalizacja raka urotelialnego	Kod ICD-10:	Surowy współczynnik zapadalności na 100 tys.	Liczba przypadków zarejestrowanych w latach 2000-2007	Szacowana liczba nowych przypadków w 2013 r.	% nowotworów urotelialnych
Moczowód i miedniczka nerkowa	C65.9, C66.9	1,41	22 099	8 144	8%
Pęcherz moczowy	C67	15,68	245 681	bd	91%
Cewka moczowa	C68.0	0,09	1 390	530	1%
Ogółem ^a	C65-C68	5,72	269 170	8 674	100%

a) Obliczenia własne. Pominięto możliwość współwystępowania nowotworów.

Wykres 1.
Rozpowszechnienie raka pęcherza moczowego w zależności od stadium zaawansowania



Zapadalność

Światowe dane dotyczące zapadalności wg GLOBOCAN wskazują, iż w 2012 r. odnotowano 429 tys. nowych zachorowań na raka pęcherza na świecie, z czego 99 tys. u kobiet oraz 330 tys. u mężczyzn. W tym samym czasie w regionie europejskim WHO odnotowano 166,5 tys. nowych zachorowań, z czego 35 tys. u kobiet i 131,5 tys. u mężczyzn. Odpowiadające powyższym wartościom, standaryzowane wiekiem współczynniki zapadalności przedstawiono poniżej (Wykres 2) [21]. Światowy standaryzowany współczynnik zapadalności dla obu płci oszacowano na 5,3/100 tys. Najwyższe współczynniki zapadalności w 2012 r. odnotowano w krajach europejskich (Belgia: 17,5/100 tys., Malta: 15,8/100 tys., Dania: 14,4/100 tys., Węgry: 14,1/1000 tys.) oraz na Bliskim Wschodzie (Liban: 16,6/100 tys., Turcja: 15,2/100 tys.).

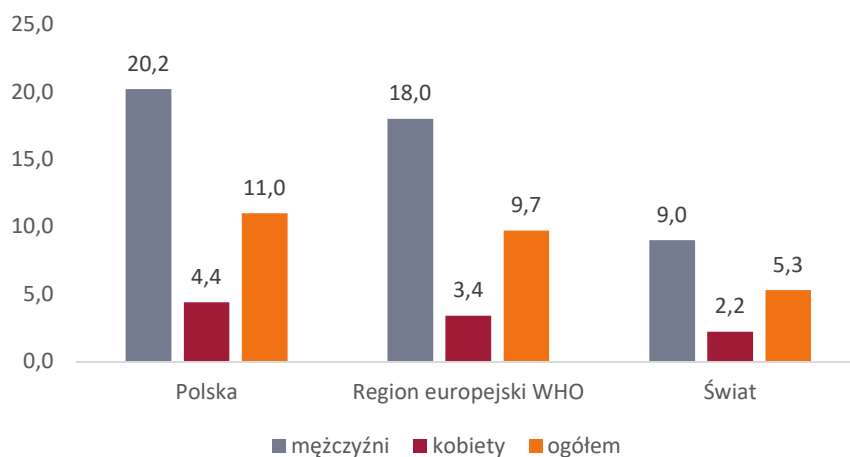
Prognozy opracowane przez SEER wskazują, iż w 2018 r. na raka pęcherza moczowego zapadnie 81 190 pacjentów, co będzie stanowiło ok. 4,7% wszystkich nowych przypadków zachorowań na nowotwory w USA. Obliczony przez SEER skorygowany o wiek współczynnik zapadalności na raka

pęcherza, na podstawie danych z lat 2011–2015, wynosi 19,5/100 tys., w tym 34,3/100 tys. dla mężczyzn oraz 8,3/100 tys. dla kobiet. Na podstawie danych epidemiologicznych oszacowano, iż rak pęcherza zostanie zdiagnozowany w trakcie życia u ok. 2,5% populacji USA. Analiza współczynników zapadalności wskazuje, iż w ciągu ostatniej dekady częstość nowych zachorowań na raka pęcherza w USA malała każdego roku średnio o 1% [22].

Oszacowane w ramach RARECARE współczynniki zapadalności w Europie wynoszą 1,41/100 tys. dla raka urotelialnego moczowodu i miedniczki nerkowej oraz 0,09/100 tys. dla urotelialnego raka cewki moczowej. Szacowana przez RARECARE liczba nowych pacjentów z powyższymi nowotworami w 2013 r. wynosiła odpowiednio 8 144 oraz 530 przypadków (Tabela 1) [24].

Wykres 2.

Standaryzowany wiekiem współczynnik zapadalności na raka pęcherza moczowego na 100 tys. mieszkańców w zależności od lokalizacji i płci (dane GLOBOCAN 2012) [21]



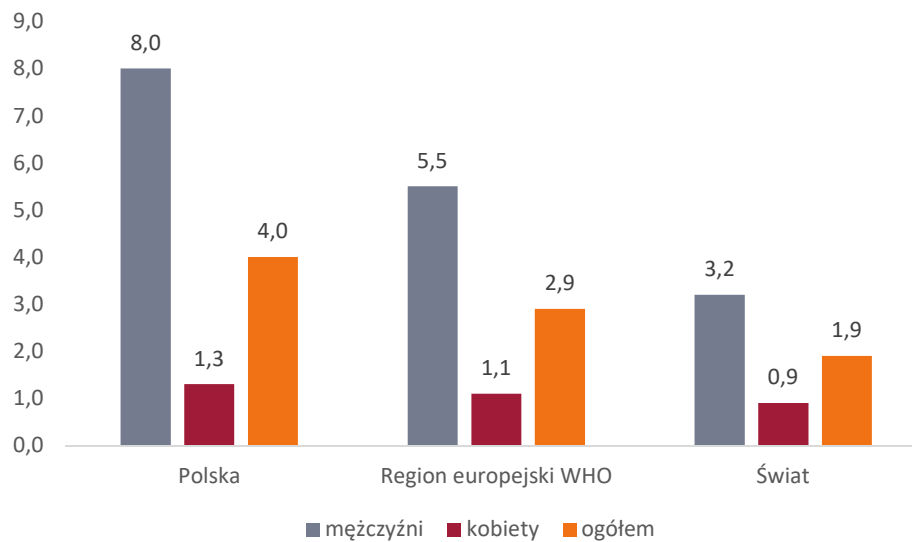
Umieralność

Według danych GLOBOCAN w 2012 r. z powodu raka pęcherza zmarło 165 tys. pacjentów na świecie, z czego blisko 59 tys. w europejskim regionie WHO. Zarówno na świecie, jak i w Europie częściej z powodu raka pęcherza umierali mężczyźni (123 tys. i 44,9 tys.) niż kobiety (ok. 42 tys. i 13,8 tys.) [21]. Standaryzowane wiekiem współczynniki umieralności przedstawiono poniżej (Wykres 3). Światowy standaryzowany współczynnik umieralności dla obu płci wynosił 1,9/100 tys., natomiast najwyższe współczynniki umieralności odnotowano w krajach afrykańskich (Egipt: 6,5/100 tys., Liberia: 5,2/100 tys., Malawi: 5,0/100 tys.) oraz w krajach Bliskiego Wschodu (Turcja: 6,6/100 tys., Irak: 6,3/100 tys., Liban: 6,3/100 tys.). Zgodnie z danymi SEER w 2018 r. spodziewanych jest 17,2 tys. zgonów z powodu raka pęcherza, co będzie stanowiło ok. 2,8% wszystkich zgonów z powodu nowotworów w USA. Szacowany przez SEER na podstawie danych epidemiologicznych z lat 2011-2015 skorygowany o wiek współczynnik umieralności wynosi 4,4/100 tys., w tym 7,6/100 tys. u mężczyzn oraz 2,2/100 tys. u kobiet. Największa śmiertelność z powodu raka pęcherza obserwowana jest w grupie wiekowej 75–84 lat, z medianą wieku w momencie zgonu, wynoszącą

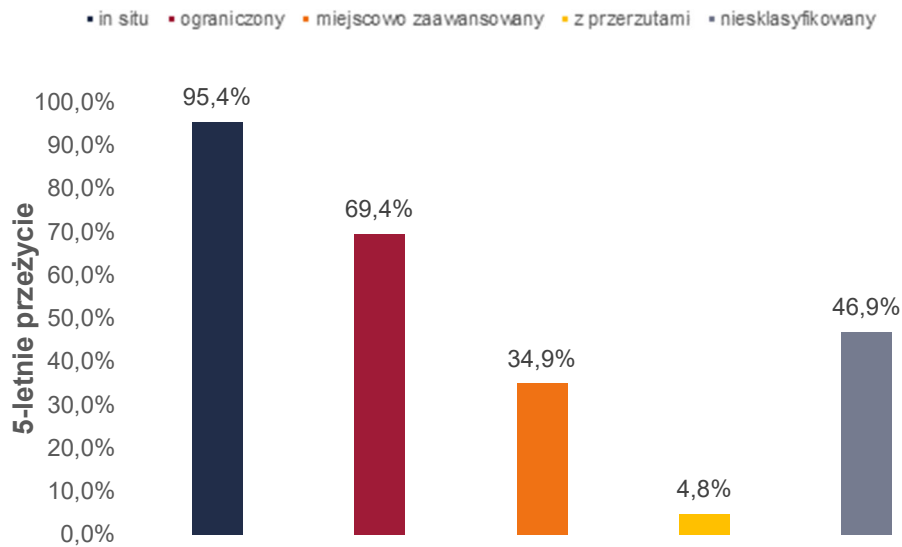
79 lat. Szacowany odsetek 5-letnich przeżyć w USA na podstawie danych SEER z lat 2008–2014 wynosi 76,8% [22], natomiast w Europie na podstawie danych EURO-CARE-5 z lat 2000–2007 wynosi 68%. Należy jednak mieć na uwadze, iż powyższe odsetki dotyczą raka pęcherza niezależnie od stadium zaawansowania nowotworu [25]. Jak wynika z amerykańskich danych SEER, szacowane 5-letnie przeżycie pacjentów w stadium miejscowo zaawansowanym oraz z przerzutami jest zdecydowanie niższe i wynosi odpowiednio 34,9% oraz 4,8% (Wykres 4) [22]. Raportowane przez RARECARE wskaźniki 5-letniego przeżycia dla urotelialnego raka miedniczki nerkowej i moczowodu oraz raka cewki moczowej, niezależnie od stadium nowotworu, w latach 2000–2002 wynosiły odpowiednio 54% i 52% [26].

Wykres 3.

Standaryzowany wiekiem współczynnik umieralności na raka pęcherza moczowego na 100 tys. mieszkańców w zależności od lokalizacji i płci (dane GLOBOCAN 2012) [21]



Wykres 4.
5-letnie przeżycie pacjentów z rakiem pęcherza w zależności od zaawansowania nowotworu [22]



2.2.2. Dane polskie

Chorobowość

Zgodnie z danymi NFZ w latach 2012–2017¹ na nowotwory złośliwe układu moczowego, określone kodami ICD-10: C65–68, chorowało między 53,3 a 63 tys. pacjentów, z czego zdecydowaną większość (92%), stanowili pacjenci z nowotworem złośliwym pęcherza moczowego (ICD-10: C67) (Tabela 2) [27]. Oszacowane w ramach projektu GLOBOCAN 2012, 5-letnie rozpowszechnienie raka pęcherza moczowego było niższe i wynosiło 23,5 tys. przypadków w Polsce, z czego większość (ok. 18 tys.) stanowili mężczyźni. Rozkład 5-letniego rozpowszechnienia wg płci w Polsce nie różnił się od obserwowanych w Europie i na świecie (Wykres 5) [21]. Z kolei dane epidemiologiczne zebrane w ramach projektu RARECARE wskazują, iż w latach 2000-2007 w Polsce odnotowano 151 przypadków urotelialnego raka miedniczki nerkowej i moczowodów oraz 7 przypadków urotelialnego raka cewki moczowej (Tabela 3) [24]. Należy jednak zauważyć, iż powyższe liczby wydają się być zaniżone w stosunku do danych raportowanych przez NFZ w późniejszym okresie, niezależnie od pochodzenia nowotworu. Przyczyna powyżej rozbieżności nie jest znana.

¹ Dane za rok 2017 obejmują okres od stycznia-września.

Wykres 5.
Chorobowość raka pęcherza wg płci w 5-letnim oknie czasowym (dane GLOBOCAN 2012) [21]

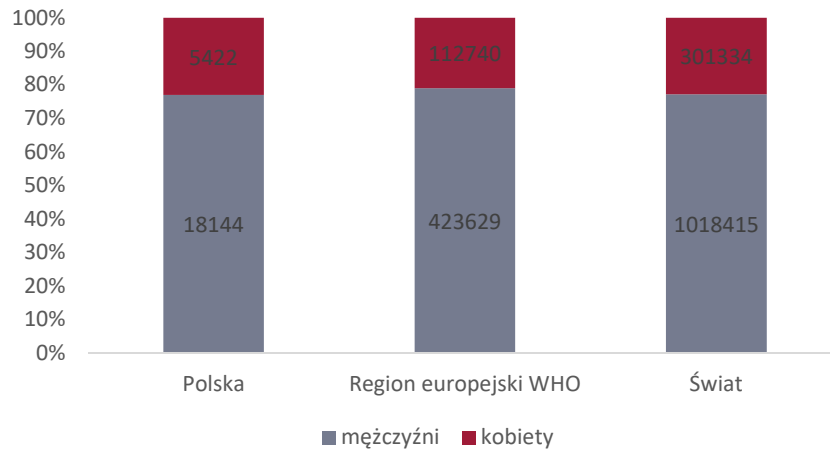


Tabela 2.
Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg kodów ICD-10: C65–68 na podstawie danych NFZ [27]

Nowotwór złośliwy	Kod ICD-10	Liczba pacjentów wg identyfikatora z podziałem na lata					
		2012	2013	2014	2015	2016	2017 ^a
pęcherza moczowego	C67	48 525	50 515	52 395	54 585	56 948	52 502
miedniczki nerkowej	C65	2 469	2 446	2 570	2 825	2 831	2 349
moczowodu	C66	1 035	1 134	1 179	1 290	1 357	1 202
innych i nieokreślonych narządów moczowych	C68	1 306	1 242	1 143	1 190	1 163	833
Łącznie^b:		53 335	55 337	57 287	59 890	62 299	56 886

a) Dane obejmujące miesiące styczeń–wrzesień 2017 r.

b) Obliczenia własne. Pominięto możliwość współwystępowania nowotworów.

Tabela 3.
Zapadalność i chorobowość w nowotworach urotelialnych w Polsce w zależności od lokalizacji nowotworu na podstawie danych z RARECARE [24]

Lokalizacja raka urotelialnego ^a	Surowy współczynnik zapadalności na 100 tys.	Liczba przypadków zarejestrowanych w latach 2000-2007	Szacowana liczba nowych przypadków w 2013 r.
Moczowód i miedniczka nerkowa	0,381	151	518
Pęcherz moczowy		bd	
Cewka moczowa	0,018	7	32

a) Nie podano kodów ICD-10.

Zapadalność

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), rak pęcherza moczowego był piątym najczęściej rozpoznawanym nowotworem u mężczyzn oraz czternastym u kobiet w 2015 r. Liczba zachorowań w tym okresie wynosiła ok. 5,2 tys. u mężczyzn i 1,6 tys. u kobiet. Standaryzowane

współczynniki zapadalności na raka pęcherza oszacowano na 16,1/100 tys. u mężczyzn oraz 3,8/100 tys. u kobiet. Zapadalność na inne niż rak pęcherza nowotwory złośliwe układu moczowego (ICD-10: C65, C66 i C68) była stosunkowo niska u obu płci i dotyczyła od kilkunastu do około 150 nowych przypadków (Tabela 4) [3]. Należy mieć jednak na uwadze, iż szacowane współczynniki zachorowań na ww. nowotwory mogą być zaniżone w stosunku do rzeczywistej liczby zachorowań [28]. Zgodnie z danymi KRN wszystkie ww. nowotwory najczęściej diagnozowano w wieku 60–69 lat, zarówno u mężczyzn jak i u kobiet [3].

Dane zebrane w ramach projektu GLOBOCAN z 2012 r. wskazują, iż standaryzowany wiekiem współczynnik zapadalności na raka pęcherza w Polsce wynosi 11,0/100 tys. (w tym w grupie kobiet 4,4/100 tys. a w grupie mężczyzn 20,2/100 tys.) (Wykres 2) [21]. Z kolei oszacowany przez RARECARE współczynnik zapadalności na raka urotelialnego moczowodu i miedniczki nerkowej oraz cewki moczowej w Polsce wynosił odpowiednio 0,381/100 tys. oraz 0,018/100 tys. Szacowana przez RARECARE liczba nowych przypadków ww. nowotworów w 2013 roku wynosiła odpowiednio 518 i 32 przypadki (Tabela 3) [24].

Tabela 4.
Dane epidemiologiczne dla zapadalności na nowotwory złośliwe układu moczowego na podstawie danych KRN 2015 [3]

Nowotwór złośliwy	Kod ICD-10	Płeć	Liczba zachorowań ogółem	Wsp. surowy na 100 tys.	Wsp. standaryzowany na 100 tys.	Odsetek	Kolejność występowania
pęcherza moczowego	C67	M	5 276	28,4	16,1	6,5	5
		K	1 622	8,2	3,8	2,0	14
miedniczki nerkowej	C65	M	159	0,9	0,5	0,2	46
		K	117	0,6	0,3	0,1	47
moczowodu	C66	M	87	0,5	0,3	0,1	59
		K	49	0,2	0,1	0,1	73
innych i nieokreślonych narządów moczowych	C68	M	18	0,1	0,1	0,0	79
		K	16	0,1	0,0	0,0	84
Łącznie ^a	C65-68	M	5 540	29,9	17,0	6,8	
		K	1 804	9,1	4,2	2,2	nd
		MK	7 344	39,0	21,2	4,6	

a) Obliczenia własne. Pominięto możliwość współwystępowania nowotworów.

Umieralność

Dane opublikowane przez KRN wskazują, że rak pęcherza moczowego był piątą najczęstszą przyczyną zgonów u mężczyzn oraz czternastą u kobiet chorujących na nowotwory w 2015 r. [3]. W tym okresie liczba zgonów ogółem wynosiła ok. 3 tys. u mężczyzn i 0,8 tys. u kobiet. Standaryzowane współczynniki umieralności z powodu raka pęcherza oszacowano na 8,6/100 tys. u mężczyzn oraz 1,5/100 tys. u kobiet. Liczba zgonów z powodu innych niż rak pęcherza nowotworów złośliwych układu moczowego (ICD-10: C65, C66 i C68) była niższa a szczegółowe dane

epidemiologiczne przedstawiono poniżej (Tabela 5) [3]. Z kolei na podstawie danych GLOBOCAN 2012 można stwierdzić, iż śmiertelność z powodu raka pęcherza jest wyższa w Polsce niż w Europie i na świecie, zwłaszcza wśród mężczyzn (Wykres 3) [21].

Szacowane przez EURO CARE-5 odsetki 1-rocznych oraz 5-letnich przeżyć w Polsce u pacjentów z rakiem pęcherza moczowego w latach 2000–2007 wynosiły odpowiednio 80,2% oraz 61,5%. Pięcioletnie przeżycie w Polsce było niższe w porównaniu ze średnią europejską wynoszącą 68%, przy czym należy mieć na uwadze, iż powyższe odsetki dotyczą raka pęcherza ogółem, niezależnie od stadium zaawansowania nowotworu [25]. Nie odnaleziono analogicznych polskich danych dla pozostałych analizowanych typów nowotworów.

Tabela 5.
Dane epidemiologiczne dla umieralności na nowotwory złośliwe układu moczowego na podstawie danych KRN 2015 [3]

Nowotwór złośliwy	Kod ICD-10	Płeć	Liczba zgonów ogółem	Wsp. surowy na 100 tys.	Wsp. standaryzowany na 100 tys.	Odsetek	Kolejność występowania
miedniczki nerkowej	C65	M	75	0,4	0,2	0,1	49
		K	47	0,2	0,1	0,1	53
moczowodu	C66	M	34	0,2	0,1	0,1	59
		K	24	0,1	0,0	0,1	63
pęcherza moczowego	C67	M	2 990	16,1	8,6	5,4	5
		K	815	4,1	1,5	1,8	14
innych i nieokreślonych narządów moczowych	C68	M	34	0,2	0,1	0,1	59
		K	22	0,1	0,0	0,0	64
Łącznie ^a	C65-68	M	3 133	16,9	9,0	5,7	
		K	908	4,5	1,6	2,0	nd
		MK	4 041	21,4	10,6	7,7	

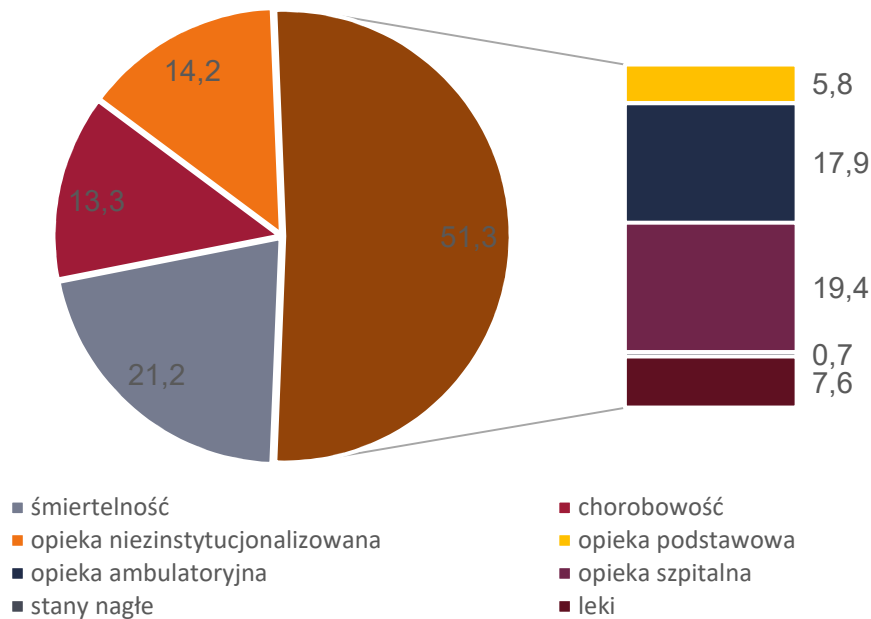
a) Obliczenia własne. Pominięto możliwość współwystępowania nowotworów.

2.2.3. Epidemiologia z perspektywy zdrowia publicznego

Ze względu na szerokie rozpowszechnienie w Europie, rak urotelialny, a w szczególności rak pęcherza moczowego, stanowi istotny problem z perspektywy zdrowia publicznego. Jak wynika z analizy ekonomicznej opracowanej przez Leal i wsp. w 2016 r., w 2012 r. Polska znajdowała się w pierwszej dziesiątce krajów Unii Europejskiej, obciążonych największymi kosztami z tytułu raka pęcherza moczowego, zajmując 7. pozycję. Całkowity koszt dla budżetu państwa z tytułu raka pęcherza wynosił 156,7 mln euro, z czego największy udział w tej kwocie stanowiły koszty opieki zdrowotnej, wynoszące 80,4 mln euro, co stanowiło 6% wszystkich kosztów związanych z leczeniem nowotworów. Szczegółowy rozkład wydatków w poszczególnych sektorach opieki zdrowotnej przedstawiono na wykresie poniżej (Wykres 6). Na tle innych krajów Unii Europejskiej, koszty dla budżetu państwa polskiego, związane ze spadkiem wydajności pracowników z powodu śmiertelności

i chorobowości były stosunkowo wysokie i wynosiły odpowiednio 33,3 mln euro oraz 20,8 mln euro. Wysokość kosztów związanych z opieką niezinstytucjonalizowaną oszacowano na 22,2 mln euro [29]. Nie odnaleziono analogicznych danych dla pozostałych typów nowotworów, obejmujących nowotwory miedniczki nerkowej, moczowodów oraz cewki nerkowej, jednak ze względu na prawie dziesięciokrotnie niższe rozpowszechnienie nowotworów w ww. lokalizacjach, można przyjąć, iż ich koszt dla budżetu państwa jest proporcjonalnie niższy w porównaniu z kosztami generowanymi przez raka pęcherza moczowego.

Wykres 6.
Procentowy udział kosztów dla budżetu Polski związanych z rakiem pęcherza moczowego w tys. euro (na podstawie Leal 2016) [29]



2.2.4. Liczebność populacji docelowej



2.3. Etiologia i patogeneza

Etiologia

Etiologia raka urotelialnego, podobnie jak w przypadku większości chorób nowotworowych, nie została w pełni wyjaśniona. Uważa się jednak, iż rak urotelialny jest jednym ze sztandarowych przykładów, za którego rozwój, przynajmniej częściowo, odpowiedzialne jest zanieczyszczenie środowiska. Wśród

najważniejszych czynników środowiskowych wymienia się przede wszystkim ekspozycję na dym tytoniowy oraz ekspozycję na karcynogeny przemysłowe, do których należą: chlorowane węglowodory alifatyczne, barwniki anilinowe czy akroleina, jak również niektóre leki (cyklofosfamid, pioglitazon, fenacetyna). Przykładowo szacuje się, iż wśród osób palących ryzyko wystąpienia urotelialnego raka pęcherza moczowego względem osób niepalących jest czterokrotnie większe. Zwiększone ryzyko transformacji nowotworowej w kierunku raka urotelialnego, podobnie jak w przypadku innych nowotworów o pochodzeniu nabłonkowym, związane jest również z występowaniem fizycznego podrażnienia nabłonka dróg moczowych, wywołanego obecnością innych chorób układu moczowego, takich jak kamica nerkowa, przewlekłe zakażenia dróg moczowych, czy też wywołane częstym cewnikowaniem [23, 31–35].

Większość czynników ryzyka dla raka urotelialnego jest niezależna od jego lokalizacji, co zaprezentowano poniżej (Tabela 6) [23, 31–35]. Jak dotąd, najlepiej poznano i opisano czynniki ryzyka dla urotelialnego raka pęcherza moczowego, czego przyczyną zapewne jest jego największe rozpowszechnienie spośród wszystkich nowotworów urotelialnych [23, 31]. W przypadku urotelialnego raka miedniczek nerkowych oraz moczowodów, współwystępowanie niektórych specyficznych schorzeń, takich jak endemiczna nefropatia bałkańska lub nefropatia wywołana stosowaniem ziół chińskich, czy też zespół Lyncha (dziedziczny rak jelita grubego) zwiększają ryzyko występowania tych nowotworów [32–34]. Z kolei rak urotelialny cewki moczowej częściej występuje u pacjentów zakażonych wirusem HPV oraz u kobiet z obecnością uchyłków cewki moczowej [35].

Tabela 6.
Czynniki ryzyka rozwoju raka urotelialnego [23, 31–35].

Lokalizacja nowotworu	Czynniki ryzyka rozwoju raka urotelialnego
Czynniki ryzyka dla raka urotelialnego niezależnie od lokalizacji	
pęcherz moczowy miedniczka nerkowa moczowód cewka moczowa^a	<ul style="list-style-type: none"> • palenie tytoniu • zawodowa, długotrwała ekspozycja na karcynogeny • ekspozycja na arsen • przewlekłe lub nawracające zakażenia dróg moczowych i inne choroby dróg moczowych np. kamica nerkowa • częste i przewlekłe cewnikowanie • ekspozycja na niektóre leki, w tym cyklofosfamid, pioglitazon, fenacetyna • zanieczyszczenie środowiska • radioterapia • nadużywanie kawy, herbaty, yerba mate
Czynniki ryzyka specyficzne dla danej lokalizacji	
pęcherz moczowy	<ul style="list-style-type: none"> • wiek powyżej 45 lat • płeć męska • rasa kaukaska • zakażenie HPV • genotypy T1 i M1 transferazy glutationowej (GST) oraz wolny fenotyp N-acetylotransferazy 2, kodowanej przez gen NAT2 • wady wrodzone obejmujące pęcherz moczowy
miedniczka nerkowa	<ul style="list-style-type: none"> • nefropatia ziół chińskich
moczowód	<ul style="list-style-type: none"> • endemiczna nefropatia bałkańska • zespół Lyncha • choroba „czarnych stóp” (<i>blackfoot disease</i>)^b

Lokalizacja nowotworu	Czynniki ryzyka rozwoju raka urotelialnego
cewka moczowa	<ul style="list-style-type: none"> • zakażenie HPV • obecność uchyłków cewki moczowej

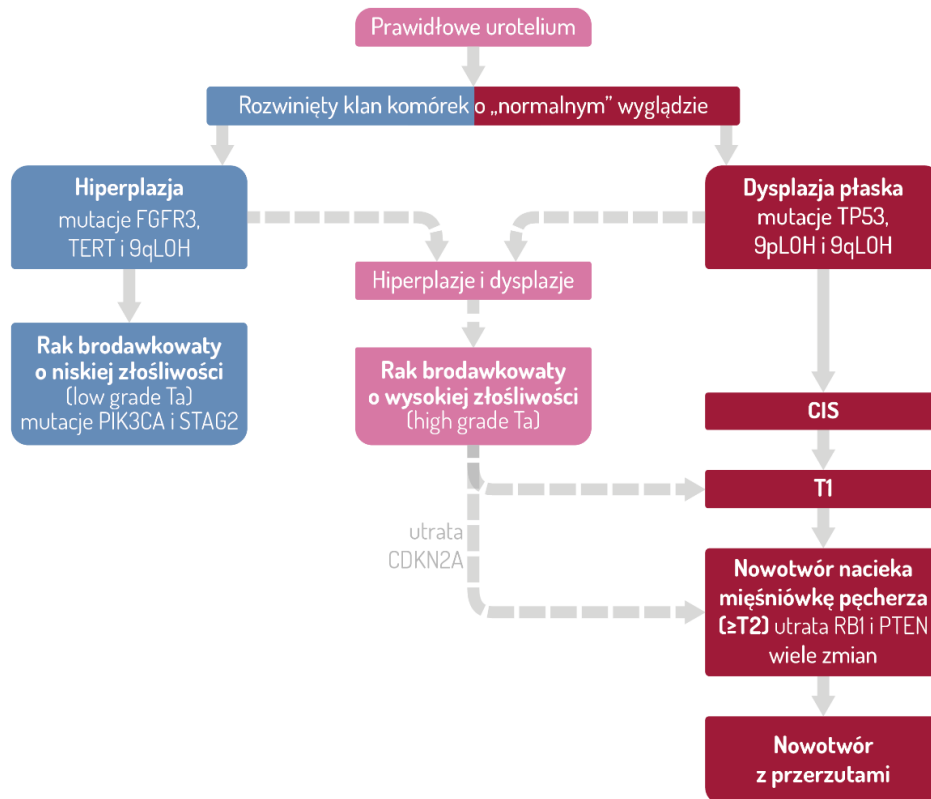
a) W przypadku raka cewki moczowej do tej pory jako czynnik ryzyka zidentyfikowano wyłącznie przewlekłe lub nawracające zakażenia dróg moczowych, przewlekłe cewnikowanie oraz radioterapię.

b) Choroba naczyń obwodowych, występująca na Tajwanie, której przyczynę upatruje się w zanieczyszczeniu wody pitnej arsenem.

Patogeneza

Patogeneza raka urotelialnego nie została do końca poznana, przy czym uznaje się, iż rozwija się on wskutek nakładania się wpływów czynników środowiskowych oraz kumulacji szeregu mutacji genetycznych. Niezależnie od lokalizacji raka urotelialnego, wyróżnia się dwie główne ścieżki patogenezy: ścieżkę **hiperplazji** oraz ścieżkę **dysplazji** (Rysunek 1). Aktywacja pierwszej ścieżki dotyczy ok. 70-80% przypadków raka urotelialnego i prowadzi do powstania nieinwazyjnych nowotworów o niskim stopniu złośliwości i dobrym rokowaniu. Mechanizm aktywacji tej ścieżki jest zazwyczaj pierwotnie wywołany mutacją punktową w genie *FGRF3* oraz utratą heterozygotyczności (LOH, *loss of heterozygosity*) chromosomu 9q, które wywołują nadmierną aktywację sygnałów dla czynników wzrostowych komórki, co prowadzi do utraty homeostazy i nadmiernej proliferacji komórek [36–38]. Aktywacja ścieżki dysplazji występuje rzadziej, maksymalnie u 20% pacjentów, i wywołuje inwazyjnego raka urotelialnego o wysokim stopniu złośliwości, wysokim ryzyku nawrotu oraz niekorzystnym przebiegu choroby. Wśród mutacji zaangażowanych w aktywację tej ścieżki wymienia się głównie utratę heterozygotyczności na obydwu ramionach chromosomu 9 oraz mutacje w obrębie genów supresorowych TP53 i RB1, których wynikiem jest niezdolność zmienionych nowotworowo komórek do apoptozy. Stopniowy rozrost komórek nowotworowych oraz nagromadzenie w nich większej liczby mutacji prowadzi do naciekania guza na ściany mięśniówki, a następnie do jego rozsiewu (przerzuty) [36–39]. Od niedawna wyróżnia się również trzecią ścieżką sygnałową, łączącą molekularne zmiany charakterystyczne dla obydwu ścieżek i wywołującą podobnie jak ścieżka dysplazji, inwazyjnego raka urotelialnego. Pod względem molekularnym, charakterystyczną cechą tej ścieżki jest częsta utrata genu *CDKN2A*, zlokalizowanego na chromosomie 9, odpowiedzialnego za ekspresję białka p16, zaangażowanego w prawidłowy przebieg cyklu komórkowego [38].

Rysunek 1.
Model patogenezy raka urotelialnego na przykładzie raka pęcherza [37, 40]



CIS – carcinoma in situ

2.4. Rozpoznanie

2.4.1. Diagnostyka

Sposób diagnozowania raka urotelialnego jest determinowany przez lokalizację nowotworu (pęcherz moczowy, miedniczka nerkowa, moczowód, cewka nerkowa) i opiera się o wyniki odpowiednich badań podmiotowych, przedmiotowych i fizykalnych. Niezależnie od lokalizacji nowotworu, podstawą do rozpoczęcia diagnostyki w kierunku raka urotelialnego jest występowanie krwimoczu, w tym także mikroskopowego. Inne objawy nowotworu, w szczególności związane z trudnościami w oddawaniu moczu (np. ból w miednicy, dysuria, zwiększone parcie na mocz) występują stosunkowo rzadko, zwykle w zaawansowanych stadiach choroby, stąd ich obecność nie jest konieczna do postawienia rozpoznania [34, 35, 41, 42].

W przypadku raka pęcherza moczowego, najszerszej rozpowszechnionego wśród nowotworów urotelialnych, ok. 70% pacjentów jest diagnozowanych w stadium powierzchniowego nowotworu (*non-muscle-invasive*), natomiast pozostałe 30% w stadium naciekającym mięśniówkę (*muscle-invasive*) [43]. Podstawą do rozpoznania raka pęcherza moczowego, niezależnie od stopnia naciekania, są

wyniki przeprowadzonej cystoskopii, cytologii moczu oraz oceny histopatologicznej materiału z biopsji pęcherza moczowego. Badanie fizykalne, polegające na oburęcznym badaniu *per rectum* oraz przez pochwę jest użyteczne wyłącznie w przypadku obecności guzów naciekających na mięśniówkę. Dodatkowe badania obrazowe takie jak ultrasonografia, tomografia komputerowa i urografia pozwalają na uwidocznienie masy guza oraz są pomocne w określeniu stadium i stopnia zaawansowania nowotworu, a także w uwidocznieniu ewentualnych przerzutów odległych [41, 42].

Do rozpoznania i określenia stopnia zaawansowania raka urotelialnego górnych dróg moczowych (miedniczka nerkowa, moczowód) konieczne jest przeprowadzenie urografii z wykorzystaniem tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego. W ramach dodatkowych badań należy wykonać cytoskopię i cytologię osadu moczu w celu określenia ewentualnego współwystępowania guzów w obrębie pęcherza moczowego. Inne techniki, takie jak ureteroskopia oraz biopsja, nie są konieczne do potwierdzenia rozpoznania, ale mogą być wykorzystane u pacjentów, dla których dodatkowe informacje mogą wpłynąć na decyzję dotyczącą doboru leczenia [34].

W przypadku podejrzenia raka zlokalizowanego w cewce moczowej w pierwszej kolejności należy wykonać badanie fizykalne, w postaci badania palpacyjnego genitaliów oraz badania *per rectum* u mężczyzn oraz badania palpacyjnego okolic miednicy, ze szczególnym uwzględnieniem cewki moczowej u kobiet. W przypadku wykrycia podejrzanych zgrubień i guzów, diagnozę raka cewki moczowej należy potwierdzić poprzez uretrocystoskopię. Dodatkowo, w celu wykluczenia współwystępującego raka pęcherza moczowego, można wykonać badania cytoskopowe i bioptyczne oraz badania obrazowe (radiologiczne, MRI lub CT), pozwalające określić obecność przerzutów lokalnych i odległych [35].

Tabela 7.
Badania wykorzystywane w diagnostyce raka urotelialnego [34, 35, 41, 42]

Lokalizacja nowotworu	Badania niezbędne do postawienia diagnozy	Badania dodatkowe
Pęcherz moczowy (ICD-10: C67)	<ul style="list-style-type: none"> • cytoscopia • cytologia moczu • biopsja pęcherza 	<ul style="list-style-type: none"> • badanie fizykalne (palpacyjne) • badania obrazowe (MRI, CT, urografia)
Miedniczka nerkowa (ICD-10: C65)	<ul style="list-style-type: none"> • urografia CT lub urografia MRI 	<ul style="list-style-type: none"> • cytoscopia • cytologia moczu • uretroskopia • badanie bioptyczne
Moczowód (ICD-10: C66)		
Cewka nerkowa (ICD-10: C68)	<ul style="list-style-type: none"> • badanie fizykalne (palpacyjne) • uretrocystoscopia 	<ul style="list-style-type: none"> • cytoscopia • badania bioptyczne • badania obrazowe (radiologiczne, MRI, CT)

2.4.2. Ocena stopnia zaawansowania

W celu doboru odpowiedniej metody leczenia raka urotelialnego, mającej wpływ na rokowanie pacjenta, należy poprawnie zaklasyfikować nowotwór opisując jego stopień zaawansowania, wielkość i inwazyjność. Najczęściej stosowaną klasyfikacją stadium zaawansowania nowotworu jest

klasyfikacja TNM (*Tumour-Nodes-Metastases*) opracowana i zaimplementowana przez *Union for International Cancer Control* (UICC) w 2016 roku. Stopień zaawansowania nowotworu ustalany jest na podstawie badań obrazowych, histopatologicznych i laboratoryjnych. Klasyfikacja uwzględnia trzy cechy rozpoznania:

- cecha T – wielkość guza; odzwierciedla stopień rozrostu guza pierwotnego oraz ewentualnego naciekania sąsiadujących tkanek i narządów (im wyższy stopień, tym bardziej zaawansowany nowotwór),
- cecha N – liczba regionalnych węzłów chłonnych z przerzutami, odzwierciedla stopień zajęcia regionalnych węzłów chłonnych przez komórki nowotworowe,
- cecha M – przerzuty; odzwierciedla stopień rozprzestrzenia się komórek nowotworowych po organizmie poprzez stwierdzenie obecności przerzutów raka w innych narządach lub też nieregionalnych węzłach chłonnych.

Klasyfikacje TNM są specyficzne w zależności od lokalizacji raka urotelialnego. Ogólną klasyfikację TNM przedstawiono poniżej (Tabela 8), natomiast szczegółowe klasyfikacje dla raka pęcherza moczowego, miedniczki nerkowej i moczowodu oraz cewki moczowej zaprezentowano w Aneksie (Rozdz. Aneks A).

Inną klasyfikacją wykorzystywaną w ocenie stopnia zaawansowania raka urotelialnego jest klasyfikacja wg Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organisation*) i Międzynarodowego Towarzystwa Urologów (ISUP, *International Society of Urological Pathology*), która oparta jest o stopień zróżnicowania histologicznego komórek nowotworowych. W pierwotnej wersji w klasyfikacji z 1973 r. wyróżniano trzy stopnie zróżnicowania histologicznego nowotworów urotelialnych (G1–G3) (Tabela 9). W 2004 r. oraz następnie w 2016 r. dokonano jej aktualizacji, która w głównej mierze polegała na wyeliminowaniu najbardziej spornej w rozpoznawaniu przez patologów kategorii nowotworów średnio zróżnicowanych (G2), na rzecz podziału stopni G2 i G3 na nowotwory o małej i dużej złośliwości [43, 44]. Zgodnie z aktualną opinią ekspertów opracowujących europejskie wytyczne EAU, obie klasyfikacje (z 1973 r. i 2004 r.) mogą być jednocześnie stosowane w praktyce klinicznej [43, 44]. Schemat podziału raka urotelialnego na przykładzie raka pęcherza moczowego wg klasyfikacji WHO przedstawiono poniżej (Rysunek 2) [45].

Tabela 8.
Ogólna klasyfikacja TNM w rakach urotelialnych [46]

Klasyfikacja TNM	
Guz pierwotny – cecha T	
Tx	Brak możliwości oceny guza pierwotnego
T0	Brak pierwotnego guza
Ta	Nieinwazyjny rak brodawkowaty
Tis	Rak nienaciekający (<i>in situ</i>):
T1, T2, T3, T4	Kolejne stopnie naciekania pierwotnego guza

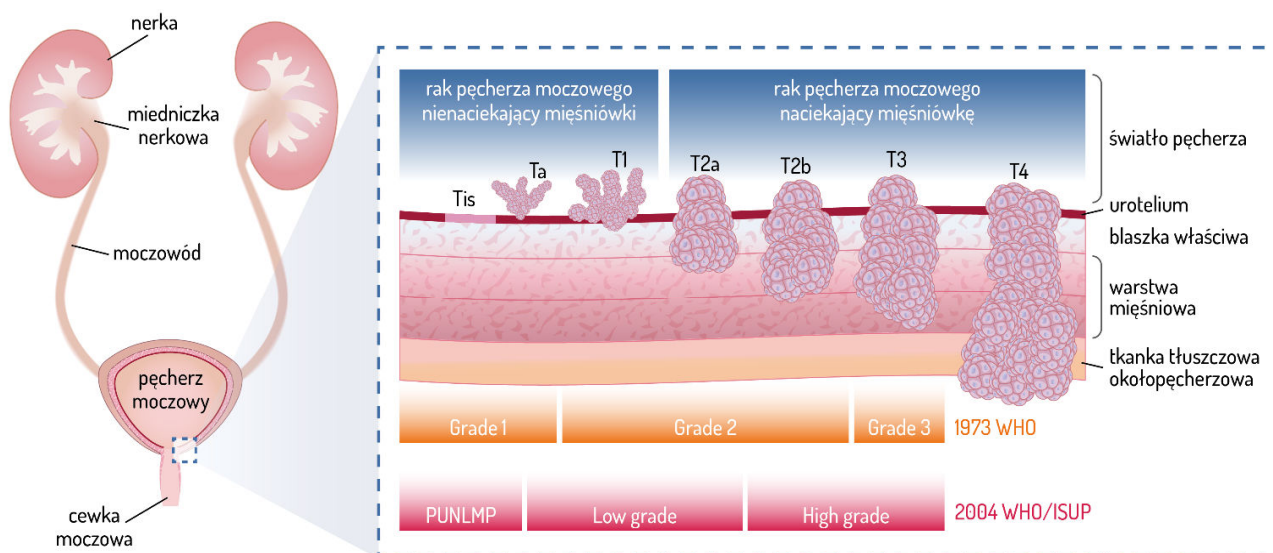
Klasyfikacja TNM	
Zajęcie okolicznych węzłów – cecha N	
Nx	Brak możliwości oceny okolicznych węzłów chłonnych
N0	Brak przerzutów do okolicznych węzłów chłonnych
N1, N2, N3, N4	Kolejne stopnie zajmowania okolicznych węzłów chłonnych
Przerzuty odległe – cecha M	
Mx	Brak możliwości oceny przerzutów odległych
M0	Brak odległych przerzutów
M1	Obecność odległych przerzutów

Tabela 9.
Porównanie klasyfikacji zróżnicowania histologicznego nowotworów urotelialnych wg WHO z 1973 r. i 2004 r. [47]

Klasyfikacja zróżnicowania histologicznego wg WHO	
1973 r.	2004 r. /aktualizacja 2016 r. (zmiany brodawkowe)
stopień 1 (G1): dobrze zróżnicowany	nowotwór przejściowokomórkowy o małym potencjale złośliwości (PUNLMP, <i>papillary urothelial neoplasm of low malignant potential</i>)
stopień 2 (G2): średnio zróżnicowany	brodawczakowaty nieinwazyjny rak przejściowokomórkowy o małym stopniu złośliwości (LG <i>papillary urothelial carcinoma</i>)
stopień 3 (G3): źle zróżnicowany	brodawczakowaty nieinwazyjny rak przejściowokomórkowy o dużym stopniu złośliwości (HG <i>papillary urothelial carcinoma</i>)

LG – low grade, HG – high grade

Rysunek 2.
Podział raka urotelialnego w zależności od stopnia naciekania nowotworu wg kryteriów WHI 1973 i 2004 na przykładzie pęcherza moczowego [45]



2.5. Przebieg choroby i rokowanie

W początkowym stadium rak urotelialny, niezależnie od jego lokalizacji, rozwija się bezobjawowo. Pierwsze objawy raka urotelialnego obejmują krwimocz, który może być przewlekły lub nawracający, bolesny lub bezbolesny, makro- lub mikroskopowy. W zależności od lokalizacji raka urotelialnego, u części pacjentów mogą występować charakterystyczne objawy, związane z upośledzeniem funkcjonowania układu moczowego i są to:

- **dla raka pęcherza moczowego:** częste oddawanie moczu, pieczenie podczas oddawania moczu, uczucie niepełnego opróżnienia pęcherza, parcie na mocz, bezmocz, ból w miednicy;
- **dla raka miedniczki nerkowej i moczowodów:** kolka nerkowa, ból w boku, guz w okolicy lędźwiowej;
- **dla raka cewki moczowej:** trudności w oddawaniu moczu, krwawienia z cewki moczowej; guz w okolicy łonowej, niedrożność pęcherza, dyspareunia, ropień [34, 35, 41, 42, 48–50].

Występowanie innych, uogólnionych objawów w przebiegu raka urotelialnego, takich jak złe samopoczucie, utrata masy ciała, osłabienie, nocne poty, gorączka, czy też obrzęki kończyn i bóle kostne zwykle świadczą o obecności przerzutów i związane są z gorszą prognozą przeżycia pacjentów [34, 35, 41, 42, 48–50].

Rokowanie pacjentów w nowotworze urotelialnym, niezależnie od jego pierwotnej lokalizacji, w głównej mierze zależy od stadium zaawansowania choroby, wielkości guza, obecności przerzutów do węzłów chłonnych oraz obecności przerzutów odległych (Tabela 10) [34, 35, 41, 42, 51–56]. Najgorszym rokowaniem charakteryzują się pacjenci w najbardziej zaawansowanych stadiach choroby, dla których odsetki 5-letnich przeżyć nie przekraczają 15%, niezależnie od lokalizacji nowotworu, podczas gdy na najwcześniejszych stadiach, 5-letnia przeżywalność pacjentów jest bliska 100% (Tabela 11, Tabela 12) [57, 58].

Poza ww. czynnikami anatomicznymi, szereg innych niekorzystnych czynników histologicznych oraz klinicznych sprzyja zwiększonemu ryzyku progresji i nawrotu choroby, a także skraca oczekiwaną długość życia pacjentów z rakiem urotelialnym. Wśród najważniejszych niekorzystnych czynników histologicznych można wyróżnić wielogniskowość nowotworu, wysoki stopień złośliwości guza oraz jego naciekanie na warstwę mięśniową, węzły chłonne i naczynia krwionośne. Przykładowo, pacjenci z naciekającym na mięśniówkę rakiem pęcherza moczowego cechują się znacznie krótszym 10-letnim przeżyciem niż pacjenci z powierzchniową lokalizacją nowotworu (Wykres 7) [59]. Gorszym rokowaniem charakteryzują się również m.in. pacjenci w podeszłym wieku, o złym stanie sprawności ogólnej i chorobami współtowarzyszącymi, czynnie palący i otyli (Tabela 10) [34, 35, 41, 42, 51–56].

Ponadto u pacjentów z nowotworem zlokalizowanym w pęcherzu moczowym na niekorzystne rokowanie wpływa obecność wodonercza i płeć żeńska, natomiast u pacjentów z nowotworem zlokalizowanym pozapęcherzowo, niekorzystnym czynnikiem jest proksymalna lokalizacja guza oraz współwystępowanie raka pęcherza (Tabela 10) [34, 35, 41, 42, 51–56].

Tabela 10.
Niekorzystne czynniki rokownicze w raku urotelialnym [34, 41, 42, 51–56]

Lokalizacja nowotworu	Niekorzystne czynniki rokownicze
Czynniki rokownicze bez względu na lokalizację	
pęcherz moczowy miedniczka nerkowa moczowód cewka moczowa	anatomiczne <ul style="list-style-type: none"> wysokie stadium nowotworu duża wielkość guza zajęcie węzłów chłonnych obecność przerzutów odległych
	histologiczne <ul style="list-style-type: none"> wysoki stopień złośliwości obecność martwicy guza (>10%) obecność nowotworu <i>in situ</i> wielogniskowość guza obecność dodatniego marginesu chirurgicznego naciekanie guza na warstwę mięśniową, węzły chłonne i naczynia
	kliniczne <ul style="list-style-type: none"> podeszły wiek rasa czarna zły stan sprawności ogólnej wg skali ECOG otyłość czynne palenie tytoniu obecność chorób współwystępujących obecność objawów uogólnionych długi czas od diagnozy do leczenia chirurgicznego
Czynniki rokownicze specyficzne dla danej lokalizacji	
pęcherz moczowy	<ul style="list-style-type: none"> pleć żeńska wodonercze
miedniczka nerkowa moczowód	<ul style="list-style-type: none"> proksymalna lokalizacja guza współwystępowanie raka pęcherza wodonercze wysoki wskaźnik neutrofilii do limfocytów
cewka moczowa	<ul style="list-style-type: none"> obecność współwystępującego raka pęcherza leczenie inne niż chirurgiczne nawrót w innym miejscu niż cewka proksymalna lokalizacja guza

Tabela 11.
5-letnie przeżycie u pacjentów z nowotworem pęcherza moczowego w zależności od stadium zaawansowania [57]

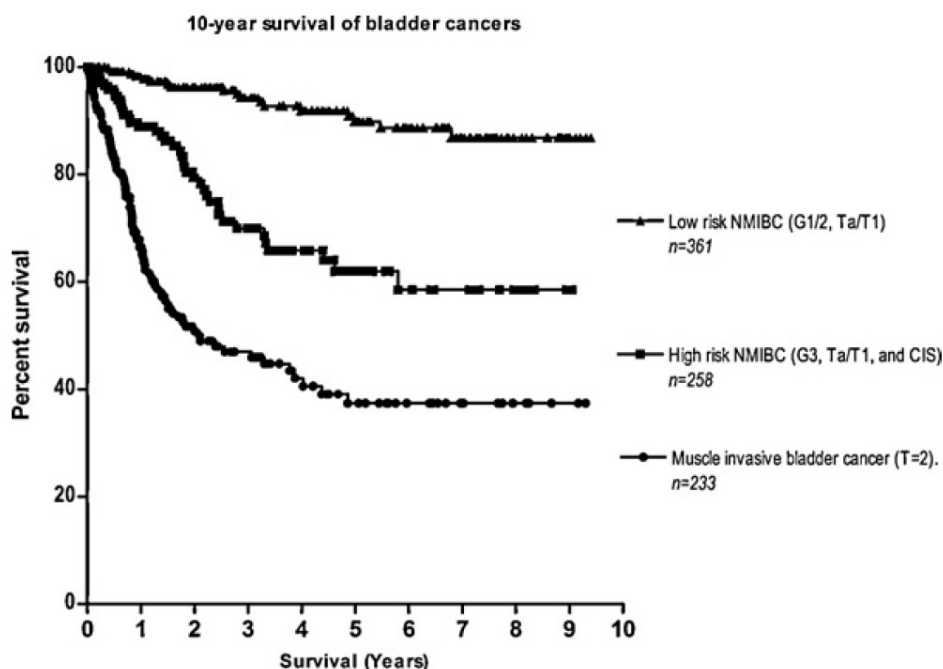
Stadium	Pacjenci z rakiem pęcherza moczowego ogółem
0	92%
I	80%
II	65%
III	46%
IV	15%

Tabela 12.
5-letnie przeżycie u pacjentów z nowotworem miedniczki nerkowej w zależności od stadium zaawansowania [58]

Stadium	Pacjenci z nowotworem miedniczki nerkowej
Lokalne, niski stopień zaawansowania, brak nacieków poza blaszkę właściwą	100%
Lokalne, stopień zaawansowania I-III, guz bez nacieków podnabłonkowych	80%
Lokalne, wysoki stopień zaawansowania, guz z infiltracją ściany miedniczki	20-30%
Regionalne, guz wyciekający poza miedniczkę nerkową	5%

Wskaźniki przeżycia dla raka moczowodu są o około 10-20% niższe niż dla porównywalnych stadiów nowotworu w miedniczce nerkowej.

Wykres 7.
10-letnie przeżycie pacjentów z rakiem pęcherza moczowego w zależności od stopnia naciekania nowotworu i ryzyka nawrotu [59]



2.6. Leczenie

Rodzaj stosowanego leczenia raka urotelialnego zależy od lokalizacji nowotworu, stadium zaawansowania choroby, a w przypadku urotelialnego raka pęcherza moczowego także od stopnia naciekania nowotworu na mięśniówkę (cecha T wg kryteriów TNM). Podstawową formą leczenia pacjentów z rakiem urotelialnym jest leczenie chirurgiczne, zazwyczaj wspomagane przez chemioterapię i/lub radioterapię adjuwantowa/neoadjuwantową. U pacjentów z rozsiazanymi przerzutami, a także z nawrotem lub progresją choroby po radykalnym leczeniu chirurgicznym, jedyną dostępną opcją terapeutyczną jest leczenie systemowe, w postaci chemioterapii paliatywnej lub z wykorzystaniem immunoterapii (pembrolizumab, niwolumab) [2, 16, 60].

Leczenie chirurgiczne

W przypadku pęcherzowej lokalizacji nowotworu, u pacjentów z powierzchniowym nowotworem (Tis, Ta, T1), rozpoznawanym u większości pacjentów w momencie diagnozy, standardowym sposobem postępowania jest przeprowadzenie zabiegu elektroksekcji guza pęcherza moczowego (TURbt, *transurethral resection of bladder tumor*). U części pacjentów z powodu wysokiego ryzyka nawrotu choroby, oprócz zabiegu dodatkowo stosuje się terapię dopęcherzową, obejmującą podanie mitomycyny c, epirubicyny lub doksorubicyny albo liofilizatu zawierającego prątki BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*) – atenuowanego szczepu *Mycobacterium bovis* o działaniu przeciwnowotworowym. Preferowaną metodą leczenia pacjentów z nowotworem naciekającym na ściany pęcherza (T2, T3, T4a), jest wykonanie radykalnej cystektomii wraz z wycięciem okolicznych węzłów chłonnych [2, 16, 60]. U mężczyzn zabieg ten polega na usunięciu pęcherza moczowego wraz z gruczołem krokowym, pęcherzykami nasiennymi i częścią cewki moczowej, natomiast u kobiet poza pęcherzem usuwana jest również macica z przydatkami oraz cewka moczowa [16]. U pacjentów niekwalifikujących się do radykalnej cystektomii z powodu wieku lub obecności chorób współtowarzyszących, zwykle przeprowadza się operacyjny zabieg częściowej cystektomii w połączeniu z chemioradioterapią [2, 60].

Standardowym postępowaniem chirurgicznym w przypadku raka miedniczek nerkowych lub moczowodów jest nefroureterektomia połączona z wycięciem okolicznych węzłów chłonnych. U części pacjentów, zwłaszcza z niskim ryzykiem nawrotu choroby, upośledzeniem czynności nerek lub brakiem jednej nerki, można rozważyć zastosowanie technik chirurgicznych oszczędzających nerkę. U pacjentów z korzystną, tj. z dystalną lokalizacją raka moczowodu i niskim ryzykiem nawrotu, wystarczającym może być przeprowadzenie dystalnej ureterektomii. U pacjentów z rozpoznaniem rakiem cewki moczowej rodzaj stosowanego zabiegu chirurgicznego zależy od płci oraz lokalizacji guza, alternatywnie można rozważyć zastosowanie radioterapii [32, 61].

Leczenie systemowe

Preferowaną opcją leczenia systemowego pacjentów z rakiem urotelialnym, niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego lub po jego niepowodzeniu, jest terapia oparta o pochodne platyny (głównie cisplatyna, karboplatyna). U pacjentów w dobrym stanie ogólnym, standardowe leczenie polega na podawaniu schematu MVAC lub cisplatyny w skojarzeniu z gemcytabiną lub cisplatyny w skojarzeniu z gemcytabiną i paklitakselem. U pacjentów, dla których leczenie oparte o cisplatynę jest nieodpowiednie stosuje się karboplatynę w skojarzeniu z gemcytabiną lub schemat MCAVI (karboplatyna, metotreksat, winblastyna). U pacjentów niekwalifikujących się do leczenia związkami platyny, można także zastosować gemcytabinę w skojarzeniu z paklitakselem lub docetakselem albo nowoczesną immunoterapię w postaci pembrolizumabu lub atezolizumabu [32, 61, 62].

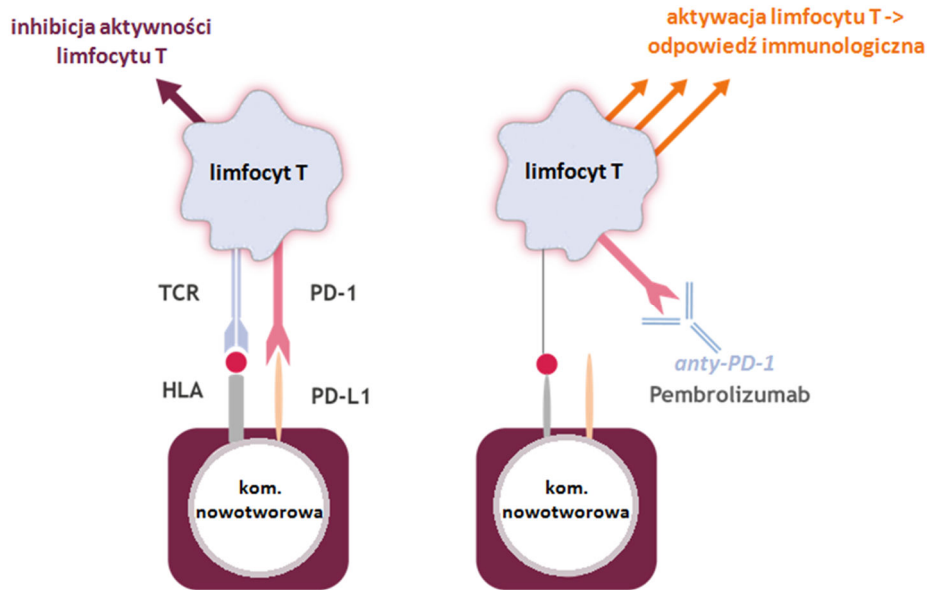
W przypadku nawrotu lub progresji choroby po uprzednim leczeniu pochodnymi platyny, u pacjentów kwalifikujących się do dalszego leczenia może zostać zastosowana kolejna linia leczenia. Do niedawna polegało ono wyłącznie na powtórzeniu chemioterapii opartej o pochodne platyny (o ile

progresja choroby nastąpiła po co najmniej 6 mies. od wcześniejszego skutecznego leczenia) lub zastosowaniu chemioterapii opartej o inne związki, takie jak taksany (paklitaksel, docetaksel), gemcytabinę, pemetreksed. Skuteczność ww. opcji terapeutycznych jest raczej niewielka i wiąże się ze znikomą szansą wydłużenia przeżycia pacjentów, przy pogorszeniu jego jakości w związku z towarzyszącymi działaniami niepożądanymi [62, 63].

Od niedawna w II linii leczenia mogą być stosowane także inne opcje terapeutyczne – pierwszym, zarejestrowanym preparatem była winflunina (data rejestracji przez EMA: wrzesień 2009), przy czym jej skuteczność wydaje się być dyskusyjna z uwagi na skromny efekt w zakresie przeżycia całkowitego przy istotnym ryzyku działań niepożądanych [44]. Prawdziwy przełom w II linii leczenia systemowego raka urotelialnego nastąpił dopiero po wprowadzeniu cząsteczek z grupy przeciwciał dla receptora białka 1 programowanej śmierci komórki oraz jego ligandu (PD-1/PD-L1), do których należą pembrolizumab, atezolizumab oraz niwolumab. Leki te działają poprzez wiązanie się z receptorami programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) na powierzchni limfocytów T, blokując ich interakcję z ligandami PD-L1 znajdującymi się na powierzchni komórek nowotworowych. U pacjentów nie leczonych receptor PD-1 po połączeniu z ligandem PD-L1 przekazuje sygnał powodujący inhibicję aktywności limfocytów T, w efekcie czego dochodzi do upośledzenia funkcji odpornościowych organizmu. Pembrolizumab poprzez połączenie z PD-1 blokuje sygnał hamujący aktywność limfocytów T i umożliwia ich działanie przeciwnowotworowe (Rysunek 3). Ze względu na specyfikę działania przeciwciał anti-PD1 ekspresja białka PD-L1 na powierzchni komórek nowotworowych wydaje się być czynnikiem predykcyjnym tego typu leczenia, stąd przed rozpoczęciem terapii niezbędne jest przeprowadzanie testów w kierunku oceny poziomu ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworowych [9–11, 64, 65].

Skuteczność pembrolizumabu, atezolizumabu oraz niwolumabu w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami po uprzednim leczeniu pochodnymi platyny została potwierdzona w kontrolowanych badaniach klinicznych, przy czym należy nadmienić, iż jedynie skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu wykazano w badaniu randomizowanym. Ze względu na wysokiej jakości dowody naukowe, wskazujące na wyraźną korzyść z jego stosowania w odniesieniu do przeżycia całkowitego oraz ryzyka zdarzeń niepożądanych, pembrolizumab jest aktualnie wskazywany jako preferowana opcja terapeutyczna, rekomendowana przez wytyczne praktyki klinicznej [62, 63, 66].

Rysunek 3.
Schemat działania pembrolizumabu na podstawie [65]



HLA – ludzki antygen leukocytarny (ang. human leukocyte antigen); PD-1 – receptor programowanej śmierci komórki 1 (ang. programmed death receptor 1), PD-L1 – ligand receptora programowanej śmierci komórki 1 (ang. programmed death protein 1 ligand), TCR – receptor limfocytów T (ang. T-cell receptor)

2.7. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii

2.7.1. Cele terapeutyczne i oceniane punkty końcowe

W celu oceny skuteczności terapii onkologicznych wykorzystuje się różne punkty końcowe, w tym związane z czasem oraz uzyskaniem odpowiedzi na leczenie.

Wśród ocenianych punktów końcowych związanych z czasem znajdują się:

- OS (*overall survival*) – przeżycie całkowite (czas od randomizacji do zgonu pacjenta)
- PFS (*progression-free survival*) – przeżycie wolne od progresji (czas od momentu randomizacji do wystąpienia progresji lub zgonu)
- TTP (*time to progression*) – czas do progresji (czas od randomizacji do progresji)
- TTR (*time to response*) – czas do odpowiedzi na leczenie (czas od randomizacji do uzyskania odpowiedzi na leczenie)
- DOR (*duration of response*) – czas trwania odpowiedzi na leczenie (czas mierzony od momentu, gdy spełnione są kryteria pomiaru CR lub PR do czasu, gdy zostaje udokumentowany nawrót lub progresja choroby).

Wśród ocenianych punktów końcowych związanych z odpowiedzią na leczenie wyróżnia się:

- CR (*complete response*) – całkowitą odpowiedź na leczenie
- PR (*partial response*) – częściową odpowiedź na leczenie

- ORR (*overall response rate*) – ogólną odpowiedź na leczenie (odsetek pacjentów u których wystąpiła całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie)
- SD (*stable disease*) – stabilizację choroby
- PD (*progressive disease*) – progresję choroby [67].

Odpowiedź na leczenie oceniana jest zazwyczaj w oparciu o kryteria RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*), których stosowanie zapewnia standaryzację uzyskanych wyników oraz łatwą komunikację pomiędzy ośrodkami, w których prowadzone jest badanie kliniczne dla danego rodzaju terapii przeciwnowotworowej. Zastosowanie kryteriów RECIST jest możliwe wyłącznie u pacjentów, u których przeprowadzono badanie obrazowe tj. RTG, TK lub MRI (Tabela 13) [67, 68]. W głównym badaniu dla pembrolizumabu w ocenianym wskazaniu (KEYNOTE-045) użyto kryteriów RECIST w wersji 1.1.

Wśród związanych z bezpieczeństwem punktów końcowych wyróżnia się:

- AE (*adverse event*) – zdarzenia niepożądane, czyli jakiegokolwiek niepożądane zdarzenie natury medycznej, występujące u pacjenta
- SAE (*serious adverse event*) – ciężkie zdarzenie niepożądane, czyli jakiegokolwiek zdarzenie natury medycznej lub działanie występujące przy jakiegokolwiek dawce leku, które powoduje zgon, zagrożenie życia hospitalizację lub przedłużenie dotychczasowej hospitalizacji, jest przyczyną długotrwałego lub znacznego upośledzenia czynności lub inwalidztwa, lub prowadzi do powstania wady lub choroby wrodzonej.

W przypadku raportowania zdarzeń niepożądanych powszechnie stosowane są kryteria dla zdarzeń niepożądanych (CTCAE, *Common Terminology Criteria for Adverse Event*). Kryteria te umożliwiają odpowiednią klasyfikację i stosowanie prawidłowych, ujednoliconych nazw zdarzeń niepożądanych [69, 70]. Najnowsza wersja kryteriów CTCAE – v. 4.0 została opracowana w 2010 r. i została użyta w głównym badaniu dla pembrolizumabu w analizowanym wskazaniu (KEYNOTE-045).

Tabela 13.
Ocena stanu zmian nowotworowych wg kryteriów RECIST 1.1 [67]

Punkt końcowy	RECIST 1.1
Odpowiedź całkowita (CR)	<ul style="list-style-type: none"> • zanik wszystkich zmian nowotworowych będących przedmiotem oceny, • redukcja do <10 mm w przekroju osiowym wszystkich zmienionych patologicznie węzłów chłonnych (podlegających i niepodlegających ocenie), • wymagane potwierdzenie po 4 tyg. od zaobserwowania wystąpienia CR
Odpowiedź częściowa (PR)	<ul style="list-style-type: none"> • co najmniej 30% redukcja sumy wymiarów zmian nowotworowych podlegających ocenie, w odniesieniu do wartości określonych w punkcie początkowym (<i>baseline</i>), • wymagane potwierdzenie po 4 tyg. od zaobserwowania wystąpienia PR
Stabilizacja choroby (SD)	<ul style="list-style-type: none"> • brak redukcji lub wzrostu wymiarów zmian nowotworowych, kwalifikujących się do odpowiednio PR lub PD, w odniesieniu do najmniejszej zaobserwowanej podczas badania sumy wymiarów
Progresja choroby (PD)	<ul style="list-style-type: none"> • co najmniej 20% wzrost sumy wymiarów zmian nowotworowych podlegających ocenie, w porównaniu z najniższą zaobserwowaną sumą wymiarów, uwzględniając wartości z punktu początkowego, • oprócz 20% względnego wzrostu, suma wymiarów musi wykazywać absolutny wzrost o 5 mm, • jednoznaczna progresja zmian nowotworowych innych niż docelowe, • pojawienie się jednej (lub więcej), nowej zmiany nowotworowej uznawane jest za wystąpienie PD

2.7.2. Ocena wpływu surogatów na punkty końcowe istotne dla pacjenta

Przeżycie całkowite (OS), definiowane jako czas od randomizacji pacjenta lub rozpoczęcia leczenia do zgonu, jest podstawowym (I-rzędowym) punktem końcowym w randomizowanych badaniach klinicznych dotyczących terapii przeciwnowotworowych. Do zalet OS należy zaliczyć prostotę pomiaru, istotność kliniczną oraz łatwość w interpretacji wyników. Wadą jest natomiast wrażliwość na kolejne stosowane linie leczenia oraz inne czynniki pośrednio związane z chorobą. W celu uzyskania wiarygodnych wyników wyrażonych za pomocą OS, istotna jest także odpowiednia długość okresu obserwacji, aczkolwiek w przypadku chorób o niekorzystnym rokowaniu, jak rak urotelialny, czynnik ten ma mniejsze znaczenie. Wobec wspomnianych ograniczeń, poszukuje się zastępczych punktów końcowych (surogatów) dla OS, które powinny być uzyskiwane wcześniej – ze względu na możliwość rejestracji nowych leków przeciwnowotworowych, a także powinny być silnie związane z pierwotnym punktem końcowym jakim jest OS [71].

W przeglądzie systematycznym Abdel-Rahman 2018, dokonano oceny zależności pomiędzy pierwszorzędnym punktem końcowym, jakim jest OS, a jego surogatami: PFS, ORR oraz wskaźnikiem 1-rocznego przeżycia u pacjentów z rakiem urotelialnym oraz rakiem nerkowokomórkowym leczonych inhibitorami PD-1/PD-L1, do których należy również pembrolizumab. Wyniki przeprowadzonej przez autorów metaanalizy wskazały, iż PFS oraz ORR, oparte o kryteria odpowiedzi RECIST, nie są wiarygodnymi surogatami dla OS. Spośród ocenianych punktów końcowych, najbardziej wiarygodnym zastępczym punktem końcowym dla OS okazał się być wskaźnik 1-roczyń przeżyć pacjentów [72].

Przyczyny braku korelacji pomiędzy PFS czy ORR jako surogatów OS należy upatrywać w powszechnie stosowanych kryteriach oceny odpowiedzi na leczenie (RECIST), które uwzględniają zmianę wymiarów guza w badaniu obrazowym. Jak wynika z dostępnych danych literaturowych, u ok. 10% pacjentów poddanych immunoterapii występuje zjawisko tzw. pseudoprogresji, polegające na pozornej wczesnej progresji choroby, po której zwykle następuje jej opóźniona i długotrwała regresja. W początkowej fazie pseudoprogresji dochodzi do podostrej reakcji na leczenie, która wywołuje objawy przypominające progresję choroby w badaniu obrazowym, a często także prowadzi do pogorszenia stanu klinicznego pacjentów. Mechanizm powstawania pseudoprogresji nie został jeszcze dokładnie poznany, ale przypuszcza się, iż jej przyczynami może być miejscowa reakcja tkanek w odpowiedzi na rozwijający się guz, nasilony naciek zapalny, zwiększona przepuszczalność naczyń oraz obrzęk, które są widoczne w badaniach obrazowych powiększenie wymiarów guza mylnie interpretowane jako progresja. W celu uniknięcia błędnej interpretacji korzyści z leczenia immunoterapeutycznego, w 2009 r. opracowano nowsze kryteria odpowiedzi – irRC (*immune-related Response Criteria*), przy czym wymagają one walidacji i nie są jeszcze powszechnie stosowane w prospektywnych badaniach klinicznych [73, 74].

Podsumowując, aktualnie najbardziej podstawowym i wiarygodnym punktem końcowym w badaniach klinicznych dla terapii stosowanych w leczeniu raka urotelialnego jest OS, jak

również wskaźniki przeżycia w kolejnych punktach czasowych, przy uzupełniającej roli PFS oraz ORR.

3. Analiza wytycznych praktyki klinicznej

W celu określenia aktualnie obowiązujących zaleceń postępowania terapeutycznego w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny, przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej, a także strony towarzystw naukowych oraz organizacji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. W pierwszej kolejności poszukiwano dokumentów dedykowanych standardom leczenia raka urotelialnego, a w przypadku ich braku poszukiwano wytycznych odnośnie do leczenia pacjentów z rozpoznaniem nowotworu w obrębie układu moczowego, opisywanego kodami ICD-10: C65-C68.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 13 dokumentów opublikowanych w latach 2013–2018, z czego większość była dedykowana diagnostyce i leczeniu raka pęcherza moczowego, 3 publikacje dotyczyły leczenia urotelialnego raka górnych dróg moczowych, a jedna — leczenia pierwotnego raka cewki moczowej (EAU 2018d) (Tabela 14).

Tabela 14.
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej

Nazwa towarzystwa / organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji	Ref.
Wytyczne polskie			
PTOK (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej)	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku pęcherza moczowego	2013	[2]
Wytyczne zagraniczne			
AHS (Alberta Health Services)	Zalecenia dotyczące postępowania terapeutycznego w naciekającym mięśniówkę miejscowo zaawansowanym i uogólnionym raku pęcherza	2013 (a)	[75]
	Zalecenia dotyczące postępowania terapeutycznego w nienaciekającym mięśniówki raku pęcherza moczowego	2013 (b)	[76]
	Zalecenia dotyczące postępowania terapeutycznego w raku urotelialnym górnych dróg moczowych	2013 (c)	[77]
ASCO (American Society of Clinical Oncology)	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w naciekającym mięśniówkę raku pęcherza moczowego	2016	[78]
EAU (European Association of Urology)	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nienaciekającym na mięśniówkę raku pęcherza moczowego	2018 (a)	[41]
	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w naciekającym na mięśniówkę oraz uogólnionym raku pęcherza moczowego	2018 (b)	[42]
	Zalecenia dotyczące postępowania terapeutycznego w raku urotelialnym górnych dróg moczowych	2018 (c)	[34]
	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w pierwotnym raku cewki moczowej	2018 (d)	[35]

Nazwa towarzystwa / organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji	Ref.
ESMO (<i>European Society for Medical Oncology</i>)	Zalecenia dotyczące postępowania terapeutycznego w raku pęcherza moczowego	2014	[79]
NCCN (<i>National Comprehensive Cancer Network</i>)	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku pęcherza moczowego	2017	[66]
NICE (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku pęcherza moczowego	2015	[80]
UpToDate	Zalecenia dotyczące postępowania terapeutycznego w leczeniu uogólnionego raka urotelialnego pęcherza i dróg moczowych	2018	[62]

Urotelialny rak pęcherza

Leczenie raka pęcherza moczowego jest determinowane przez sposób naciekania nowotworu na mięśniówkę pęcherza. U pacjentów z rakiem nienaciekającym na mięśniówkę, preferowaną opcją jest obserwacja lub leczenie zachowawcze, polegające na zastosowaniu elektroksekcji guza pęcherza moczowego (TURbt). W zależności od ryzyka nawrotu, u pacjentów dodatkowo stosuje się chemioterapię dopęcherzową – najczęściej mitomycynę, epirubicynę, doksorubicynę lub immunoterapię dopęcherzową z wykorzystaniem szczepionki BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*). W przypadku nowotworów o bardzo dużym ryzyku progresji oraz braku odpowiedzi na ww. leczenie należy rozważyć wykonanie częściowej lub radykalnej cystektomii [2, 41, 66, 76, 79, 80].

Z kolei u pacjentów z nowotworem naciekającym mięśniówkę, podstawową formą leczenia jest radykalna cystektomia, polegająca na wycięciu pęcherza moczowego wraz ze sterkiem oraz pęcherzykami nasiennymi u mężczyzn oraz z macicą i przydatkami u kobiet. Do całkowitego wycięcia pęcherza moczowego kwalifikowani są pacjenci w dobrym stanie ogólnym, bez znaczących chorób współtowarzyszących. W przypadku niespełnienia powyższych kryteriów, zalecaną opcją terapeutyczną jest leczenie chirurgiczne oszczędzające pęcherz (np. TURbt) w skojarzeniu z uzupełniającą chemioterapią neoadjuwantową lub adjuwantową i/lub radioterapią. Rekomendowane schematy chemioterapeutyczne oparte są na pochodnych platyny, do których należą cisplatyna w skojarzeniu z gemcytabiną oraz schemat MVAC [2, 42, 66, 75, 78–80]. U pacjentów w gorszym stanie ogólnym zaleca się mniej toksyczne schematy w postaci gemcytabiny w skojarzeniu z paklitakselem [2, 75, 80].

Leczenie raka miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami

U pacjentów z nieresekcyjnym rakiem pęcherza lub nowotworem w stadium zaawansowanym lub z przerzutami, standardem jest chemioterapia paliatywna, przy czym do leczenia systemowego kwalifikują się wyłącznie pacjenci w dobrym stanie ogólnym, bez przerzutów do kości i narządów wewnętrznych. Za złoty standard w I linii leczenia raka pęcherza uznaje się chemioterapię opartą na związkach platyny, do której należy cisplatyna w skojarzeniu z gemcytabiną z/bez paklitakselu oraz

schemat MVAC, zwykle stosowany wraz z czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF). U pacjentów w gorszym stanie ogólnym, w tym z niewydolnością nerek lub niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną, rekomendowane jest użycie schematów opartych o karboplatynę (np. w skojarzeniu z gemcytabiną lub schemat MCAVI). Z kolei u pacjentów niekwalifikujących się do leczenia pochodnymi platyny, wytyczne zalecają zastosowanie gemcytabiny w monoterapii lub w skojarzeniu z paklitakselem lub docetakselem [2, 42, 62, 66, 75, 78–80].

W przypadku niepowodzenia leczenia opartego na związkach platyny, nie opracowano jak dotąd standardowego sposobu postępowania z chorymi. Większość starszych wytycznych (AHS 2013a, ESMO 2014, NICE 2015) w wypadku nawrotu choroby po 6-12 mies. od zakończenia leczenia, zaleca powtórzenie uprzednio zastosowanego schematu, a w przypadku wcześniejszego nawrotu, zastosowanie alternatywnych terapii opartych o związki platyny lub taksany [75, 79, 80]. Ponadto, część wytycznych wskazuje na możliwość stosowania winfluniny (ASCO 2016, PTOK 2013, ESMO 2014), przy czym te najnowsze (EAU 2018b, UpToDate 2018) ograniczają jej stosowanie tylko do pacjentów, dla których leczenie nowoczesnymi opcjami immunoterapeutycznymi, opartymi o inhibitory punktów kontrolnych jest niedostępne bądź nieodpowiednie [2, 42, 62, 78, 79]. Te ostatnie, do których należy **pembrolizumab**, atezolizumab, niwolumab, awelumab oraz durwalumab są rekomendowane jako standardowe postępowanie przez najnowsze wytyczne (NCCN 2017, EAU 2018b oraz UpToDate 2018) [42, 62, 66]. Spośród wymienionych opcji, wytyczne NCCN 2017 wyróżniły pembrolizumab jako opcję preferowaną (kategoria 1) ze względu na dostępność dowodów naukowych wysokiej jakości wskazujących na jego skuteczność. Ponadto ww. wytyczne wymieniają możliwość stosowania paklitakselu, docetakselu, gemcytabiny oraz innych opcji dla wybranych pacjentów (Tabela 15) [66].

Rak urotelialny o lokalizacji pozapęcherzowej

Podobnie jak w przypadku raka pęcherza, podstawową formą leczenia raka urotelialnego o lokalizacji pozapęcherzowej jest leczenie chirurgiczne. W przypadku urotelialnego raka miedniczek nerkowych lub moczowodu, standardem postępowania jest nefroureterektomia wraz z usunięciem rozety pęcherza moczowego. U pacjentów z rakiem moczowodu, w zależności od jego lokalizacji, możliwe jest również rozważenie wycięcia fragmentu moczowodu oraz wykonanie zespolenia moczowodowo-moczowodowego lub dystalnej ureterektomii [34, 77]. Z kolei u pacjentów z pierwotnym rakiem cewki moczowej standardowym postępowaniem jest wycięcie cewki moczowej [35]. U pacjentów z rakiem urotelialnym o lokalizacji pozapęcherzowej oraz wysokim ryzykiem nawrotu choroby i prawidłowym funkcjonowaniem nerek, należy rozważyć podanie chemioterapii neoadjuwantowej opartej o cisplatynę, zazwyczaj w skojarzeniu z gemcytabiną [34, 77].

Leczenie raka miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami

Leczenie systemowe pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym o lokalizacji pozapęcherzowej nie różni się od leczenia systemowego urotelialnego raka pęcherza moczowego w tym samym stadium zaawansowania [2, 34, 62, 66, 77, 80].

Tabela 15.

Podsumowanie dotyczące rekomendowanych przez wytyczne opcji terapeutycznych dla leczenia raka urotelialnego w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami [2, 42, 62, 66, 75, 79, 80]

Wytyczne	Lokalizacja nowotworu	Leczenie systemowe	
		I linia	II linia
PTOK 2013	<ul style="list-style-type: none"> • pęcherz moczowy • moczowód • miedniczka nerkowa 	<ul style="list-style-type: none"> • Standardowo: CP + GEM lub MVAC • Nieprawidłowa czynność nerek: schematy oparte o CPT • Leczenie zw. platyny nieodpowiednie: GEM + PTX 	<ul style="list-style-type: none"> • WNF
AHS 2013a	<ul style="list-style-type: none"> • pęcherz moczowy • moczowód • miedniczka nerkowa 	<ul style="list-style-type: none"> • Standardowo: CP + GEM + PTX lub CP + GEM • Leczenie CP nieodpowiednie: CPT + GEM 	<ul style="list-style-type: none"> • Nawrót ≤6 mies. po CP/CPT + GEM CMV lub MVAC • Nawrót >6 mies. po CP/CPT + GEM CMV lub MVAC lub powtórzenie I linii • PTX + zw. platyny
ASCO 2016	<ul style="list-style-type: none"> • pęcherz moczowy 	<ul style="list-style-type: none"> • Standardowo: MVAC, CP + GEM, wysokie dawki MVAC +G-CSF • Leczenie CP nieodpowiednie: CPT +GEM lub inne lub CPT w leczeniu skojarzonym lub monoterapia 	<ul style="list-style-type: none"> • Po zw. platyny: PTX, DTX, WNF lub badania kliniczne • Po zw. platyny: kwas zoledronowy lub denosumab
EAU 2018b	<ul style="list-style-type: none"> • pęcherz moczowy 	<ul style="list-style-type: none"> • Standardowo: MVAC ± G-CSF lub CP + GEM lub wysokie dawki MVAC + G-CSF • Opcjonalnie: CP+GEM+PTX • Leczenie CP nieodpowiednie: MCAVI lub CPT + GEM lub VNF + GEM lub WNF+CPT lub PEMBR lub ATZ 	<ul style="list-style-type: none"> • Nawrót 6-12 mies.: powtórzenie I linii (jeżeli nawrót 6-12 mies.) • Inhibitory punktów kontrolnych niedostępne: WNF • Po CP: PEMB lub ATZ lub NIV lub AVE lub DRV
	<ul style="list-style-type: none"> • górne drogi moczowe 	<ul style="list-style-type: none"> • schematy oparte o związki platyny 	<ul style="list-style-type: none"> • nowe immunoterapeutyki
ESMO 2014	<ul style="list-style-type: none"> • pęcherz moczowy 	<ul style="list-style-type: none"> • Standardowo: CP + GEM lub MVAC ± G-CSF lub wysokie dawki MVAC lub CP + GEM + PTX • Leczenie CP nieodpowiednie: MCAVI lub CPT + GEM lub taksany (PTX, DTX) w monoterapii lub GEM w monoterapii 	<ul style="list-style-type: none"> • Nawrót <12 mies.: VNF lub schematy oparte o taksany (PTX, DTX) lub badania kliniczne • Nawrót >12 mies.: schematy oparte o zw. platyny • ECOG <1 lub niewydolność nerek: BSC lub badania kliniczne
NICE 2015	<ul style="list-style-type: none"> • pęcherz moczowy • moczowód 	<ul style="list-style-type: none"> • ECOG 0-1, GFR>60 CP + GEM lub MVAC + G-CSF • ECOG 0-2; GFR<60, ch. współtowarzyszące lub CP nieodpowiednie: CPT + GEM 	<ul style="list-style-type: none"> • ECOG: 0-1, GFR>60: MVAC + G-CSF • Leczenie CP nieodpowiednie: CPT + PTX lub GEM + PTX lub BSC
NCCN 2017	<ul style="list-style-type: none"> • pęcherz moczowy • miedniczka nerkowa • moczowód 	<ul style="list-style-type: none"> • Standardowo: CP + GEM lub MVAC + G-CSF • Leczenie CP nieodpowiednie: GEM+CPT lub ATZ lub PEMBR, alternatywnie GEM w monoterapii lub GEM+PTX lub IFS + DXR+GEM 	<ul style="list-style-type: none"> • Standardowo: PEMB lub ATZ lub NIV lub DRV lub AVE PTX lub DTX lub GEM lub PMX • Wybrani pacjenci: nabPTX lub IFS lub MTX lub IFS + DXR+GEM lub GEM+PTX lub GEM+CP lub MVAC
UpToDate 2018	<ul style="list-style-type: none"> • pęcherz moczowy • górne drogi moczowe 	<ul style="list-style-type: none"> • Standardowo: MVAC lub CP+GEM lub CP+GEM+PTX • Leczenie CP nieodpowiednie: CPT+GEM lub MCAVI lub GEM+PTX/DTX lub PEMBR lub ATZ 	<ul style="list-style-type: none"> • Standardowo: PEMB lub ATZ lub NIV lub AVE lub DRV • Immunoterapia nieodpowiednia: WNF lub RMCR lub nabPTX

ATZ – atezolizumab; AVE – awelumab; CMV – schemat oparty o cisplatynę, metotreksat i winblastynę; CP – cisplatyna; CPT – karboplatyna; G-CSF – czynnik wzrostu kolonii granulocytów; DRV – durwalumab; DXR – doksorubicyna; GEM – gemcytabina; IFS – ifosfamid; MCAVI – schemat oparty o metotreksat z karboplatiną z winblastyną; MTX – metotreksat; MVAC – schemat oparty o metotreksat, winblastynę, doksorubicynę i cisplatynę; nabPTX – nab-paklitaksel; NIV – niwolumab; PEMB – pembrolizumab; PMX – pemetreksed PTX – paklitaksel; RMCR – ramucirumab; WNF – winflunina

Podsumowanie

Preferowaną przez wytyczne praktyki klinicznej opcją w leczeniu raka urotelialnego jest zastosowanie odpowiedniego leczenia chirurgicznego, uwzględniającego lokalizację oraz stopień zaawansowania nowotworu. U pacjentów niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego ze względu na obecność odległych przerzutów lub u których doszło do nawrotu / progresji choroby po leczeniu operacyjnym, wytyczne zalecają rozpoczęcie chemioterapii systemowej opartej o pochodne platyny. W przypadku dalszej progresji choroby po uprzednim leczeniu związkami platyny, najnowsze wytyczne praktyki klinicznej zalecają zastosowanie immunoterapii z wykorzystaniem przeciwciał anty-PD-1/PD-L1 zaś opcją preferowaną w tej grupie jest pembrolizumab. W przypadku, gdy immunoterapia jest niedostępna bądź nieodpowiednia wytyczne wskazują szereg różnych opcji terapeutycznych, przy czym brak ujednoczonego standardu postępowania oraz zgodności pomiędzy ekspertami w zakresie preferowanych schematów chemioterapii. Najczęściej w wytycznych wymieniana jest winflunina, natomiast pojawiają się również paklitaksel, docetaksel, gemcytabiną oraz pemetreksed.

4. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

Do chwili obecnej, nie opublikowano żadnych badań, na podstawie których możliwe byłoby określenie aktualnej praktyki klinicznej w Polsce u dorosłych pacjentów z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny. Dane dotyczące sposobów postępowania terapeutycznego w tej grupie chorych dostępne są stronach AOTMiT w dokumentach opublikowanych w związku z oceną merytoryczną wniosku dotyczącego finansowania ze środków publicznych nivolumabu (Opdivo®) we wskazaniu analogicznym do wskazania będącego przedmiotem niniejszej analizy (zlecenie nr 14/2018).

W analizie problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Opdivo®, zaprezentowano wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród pięciu ekspertów klinicznych w Polsce, którzy wskazali, że w populacji docelowej w polskich ośrodkach najczęściej stosowane są: paklitaksel, docetaksel oraz gemcytabina w monoterapii. W związku z powyższym paklitaksel został wskazany jako komparator główny dla nivolumabu, zaś pozostałe dwie opcje terapeutyczne jako komparatory dodatkowe [81].

Powołany przez AOTMiT niezależny ekspert wskazał, iż *„obecnie w II linii leczenia zaawansowanego raka urotelialnego nie ma skutecznej opcji terapeutycznej. Aktualna chemioterapia, która uwzględnia paklitaksel, docetaksel, pemetreksed, winfluninę czy erebulinę, wykazuje skuteczność u niewielkiego odsetka chorych, dlatego w zdecydowanej większości stosuje się najlepsze leczenie wspomagające (BSC)”. W ramach AWA zwrócono uwagę, że „wśród leków stosowanych w II linii leczenia ekspert nie wymienia gemcytabiny, która oprócz paklitakselu i docetakselu, została uwzględniona [...] jako komparator”, jednocześnie analitycy potwierdzili, że pozostałe opcje terapeutyczne (pemetreksed, winflunina, erebulina) wymienione przez niezależnego eksperta nie podlegają w Polsce finansowaniu ze środków publicznych i tym samym nie stanowią aktualnej praktyki klinicznej. Ponadto jednoznacznie wskazano, że komparatory uwzględnione w zleceniu 14/2018 zostały wybrane prawidłowo [82].*

Do AWA dla zlecenia 14/2018 zgłoszona została uwaga odnośnie stosowania gemcytabiny przez innego eksperta klinicznego, który wskazał że: *„gemcytabina choć nie może być uznana za standard postępowania, jest (...) dość powszechnie stosowana jako opcja terapii systemowej w II linii” [83].*

Mając na uwadze fakt, że powyższe stanowisko AOTMiT zostało opublikowane w kwietniu 2018 r. i od tego czasu status refundacyjny wszystkich ww. opcji terapeutycznych nie uległ zmianie, należy przyjąć, że także aktualna praktyka kliniczna nie uległa zmianie, a opcje takie jak: **paklitaksel, docetaksel i gemcytabina w monoterapii stanowią standard postępowania w warunkach polskich, w związku z czym w dalszej części analizy wymienione powyżej opcje będą rozpatrywane jako potencjalne komparatory dla pembrolizumabu w populacji docelowej.**

Tabela 16.
Podsumowanie aktualnej praktyki klinicznej w Polsce

Źródło	Dokument / ref.	Leki
Badanie ankietowe wśród ekspertów klinicznych	APD Opdivo [81]	paklitaksel, docetaksel, gemcytabina
Stanowisko AOTMiT niezależny ekspert analitycy AOTMiT	AWA Opdivo [82]	paklitaksel, docetaksel, pemetreksed, winflunina, erebulina paklitaksel, docetaksel, gemcytabina (WYBÓR KOMPparatorów uznany za poprawny)
Ekspert kliniczny	Uwagi do AWA [83]	gemcytabina

Kursywą oznaczono opcje niefinansowane ze środków publicznych w Polsce w analizowanym wskazaniu.

5. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

5.1. Aktualny status rejestracyjny i refundacyjny w Polsce

Status rejestracyjny i refundacyjny najważniejszych opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny, stanowiących potencjalne komparatory, przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 17).

Obecnie żaden lek z zakresu immunoterapii (pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, durwalumab, awelumab) nie jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu raka urotelialnego, finansowane są natomiast następujące opcje terapeutyczne: paklitaksel, docetaksel i gemcytabina, pozostałe opcje wymieniane przez wytyczne nie są w Polsce refundowane (wunflunina, pemetreksed, erybulina).

W Aneksie przedstawiono pełne zestawienie opcji terapeutycznych z katalogu chemioterapii, aktualnie finansowanych ze środków publicznych w nowotworach złośliwych układu moczowego, opatrzonych kodami ICD-10: C65-C68 (Rozdz. Aneks B).

Tabela 17.
Status rejestracyjny i refundacyjny preparatów wykorzystywanych w Polsce w leczeniu raka urotelialnego [9–12, 84–134]

Lek	Produkt leczniczy	Wskazanie rejestracyjne	Postać / Dawka preparatu	KD	Refundacja w RU	Poziom odpłatności
Pembrolizumab	Keytruda®	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny. • Leczenie w monoterapii zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych. • Leczenie w monoterapii pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z przerzutami u osób dorosłych u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 50\%$ i nie występują dodatnie wyn ki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej. • Leczenie w monoterapii niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS $\geq 1\%$, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii. • Leczenie w monoterapii dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych i leczeniu brentuksymabem z wedotyną, lub pacjentów którzy nie zostali zakwalifikowani do przeszczepienia i przeszli nieudaną terapię brentuksymabem z wedotyną • Leczenie w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, którzy nie mogą zostać zakwalif kowani do chemioterapii zawierającej cisplatynę. 	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji / 25 mg/ml		x	100%
			Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji / 50 mg	Rpz		
Docetaksel	Docetaxel Amring® Docetaxel AqVida® Camitotic®	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie uzupełniające w skojarzeniu z doksorubicyną i cyklofosamidem operacyjnego raka piersi z przerzutami lub bez przerzutów do węzłów chłonnych. • Leczenie w skojarzeniu z doksorubicyną miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami raka piersi u pacjentów, którzy nie otrzymywali poprzednio leków cytostatycznych w tym wskazaniu. • Leczenie w monoterapii miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami raka piersi po niepowodzeniu uprzednio stosowanych leków cytostatycznych (zaw. antracykliny lub lek alkilujący). • Leczenie w skojarzeniu z trastuzumabem raka piersi z przerzutami, u których guzy wykazują nadekspresję HER2 i którzy uprzednio nie otrzymywali chemioterapii w leczeniu przerzutów. • Leczenie w skojarzeniu z kapecytabiną raka piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanej chemioterapii (zaw. antracykliny). • Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanej chemioterapii. • Leczenie w skojarzeniu z cisplatyną nieresekcyjnego niedrobnokomórkowego 	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji / 20 mg/ml	Rp	✓	Bezpłatnie (w ramach JGP)
	Tolnexa® Taxespira®			Rpz		
	Docetaxel Kabi® Docetaxel Accord® Docetaxel Winthrop®			Lz		
	Docetaxel Hospira®			Rpz		
	Docetaxel Lek®			Rp		
	Docetaxel Ebewe®			Rpz		
	Taxotere®		Koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji / 20 mg/ml, 20 mg/0,5 ml, 80 mg/2 ml	Rpz		

Lek	Produkt leczniczy	Wskazanie rejestracyjne	Postać / Dawka preparatu	KD	Refundacja w RU	Poziom odpłatności
	Docetaxel Teva®	<p>raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u pacjentów, którzy nie otrzymywali poprzednio chemioterapii w tym wskazaniu.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem homoniezależnego raka gruczołu krokowego z przerzutami. • Leczenie w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem gruczolakoraka żołądka z przerzutami (w tym gruczolakoraka wpustu) u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii w celu leczenia przerzutów. • Leczenie indukcyjne w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem miejscowo zaawansowanego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi. 	Koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania infuzji / 20 mg/0,74 ml			
Paklitaxel	Paclimedac® Paclitaxel Ebewe® Paclitaxel Kabi®	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie w skojarzeniu z cisplatyną pierwszego rzutu raka jajnika w stadium zaawansowanym lub resztkowym nowotworem (> 1 cm), po wcześniejszej laparotomii. • Leczenie drugiego rzutu raka jajnika z przerzutami po niepowodzeniu standardowej terapii produktami leczniczymi zawierającymi platynę. • Leczenie raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych po leczeniu antracykliną i cyklofosfamidem (AC) jako leczenie uzupełniające. • Leczenie wstępne raka piersi w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zarówno w skojarzeniu z antracyklinami lub trastuzumabem. 	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji / 6 mg/ml	Rp		Bezpłatnie (WLR C: wskazania wymienione w załączniku C.47.) ^a
	Paclitaxelum Accord® Sindaxel®	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie w monoterapii raka piersi z przerzutami u pacjentek, u których standardowe leczenie antracyklinami okazało się nieskuteczne lub u pacjentek, które nie kwalifikują się do tego rodzaju leczenia. • Leczenie w skojarzeniu z cisplatyną niedrobnokomórkowego raka płuc (NDRP) u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego dającego szansę na wyleczenie i/lub do radioterapii. • Leczenie pacjentów z zaawansowanym mięsakiem Kaposiego w przebiegu AIDS, u których uprzednie leczenie liposomalnymi postaciami antracyklin okazało się nieskuteczne. 		Lz	✓	
Gemcytabina	Gemcit®	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie w skojarzeniu z cisplatyną raka pęcherza moczowego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami. • Leczenie pacjentów z gruczolakorakiem trzustki miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami. 	Proszek do sporządzania roztworu do infuzji / 38 mg/ml			Bezpłatnie (WLR C: wskazania w załączniku C.28.) ^a
	Gemcitabine Accord®	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie w skojarzeniu z cisplatyną, pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami. 	Proszek do sporządzania roztworu do infuzji / 200 mg, 1 g, 2 g		✓	
	Gemsol® Gemcitabine Actavis®	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie w skojarzeniu z karboplatiną nabłonkowego raka jajnika w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu chemioterapii I rzutu opartej na związkach platyny i co najmniej 6-mies. okresie bez nawrotu. • Leczenie w skojarzeniu z paklitakselem raka piersi z miejscowym nawrotem niekwalifikującym się do leczenia operacyjnego lub z przerzutami, u których wystąpił nawrót po uzupełniającej lub neoadiuwantowej chemioterapii. 	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji / 40 mg/ml	Lz		
	Gemcitabine Kabi® Gemcitabine medac®		Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji / 38 mg/ml		x	

Lek	Produkt leczniczy	Wskazanie rejestracyjne	Postać / Dawka preparatu	KD	Refundacja w RU	Poziom odpłatności
	Gemcitabine Accord®		Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji / 100 mg/ml			
	Gemcitabine SUN®		Roztwór do infuzji / 10 mg/ml			
	Gemliquid®		Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji / 10 mg/ml			
Winflunina	Javlor®	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie zaawansowanego lub z przerzutami raka przejściowokomórkowego dróg moczowych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii pochodnymi platyny. 	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji / 25 mg/ml	Rpz	x	100%
Atezolizumab	Tecentriq®	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie w monoterapii u dorosłych pacjentów miejscowo zaawansowanego lub rozsiazonego raka urotelialnego po wcześniejszej chemioterapii zawierającej związek platyny lub u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia cisplatyną i których ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 5\%$. • Leczenie w monoterapii u dorosłych pacjentów miejscowo zaawansowanego lub rozsiazonego niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii. 	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji / 1200 mg	Rpz	x	100%
Niwolumab	Opdivo®	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie w monoterapii nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny. • Leczenie w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych. • Leczenie miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych. • Leczenie zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych. • Leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem z wedotyną. • Leczenie płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych. 	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji / 10 mg/ml	Rpz	x	100%
Pemetreksed	Pemetrexed Mylan®	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie skojarzeniu z cisplatyną złośliwego międzybłoniaka opłucnej, niekwalifikującego się do leczenia chirurgicznego, u których wcześniej nie stosowano chemioterapii. 	Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji / 500 mg			
	Pemetrexed Lilly® Pemetrexed Fresenius Kabi® Pemetrexed	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie w skojarzeniu z cisplatyną pierwszego i drugiego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca, w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa. • Leczenie w monoterapii niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium miejscowo 	Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji / 100 mg, 500 mg	Rpz	x	100%

Lek	Produkt leczniczy	Wskazanie rejestracyjne	Postać / Dawka preparatu	KD	Refundacja w RU	Poziom odpłatności
	PharmaSwiss® Alimta® Ciambra® Pemetrexed Glenmark®	zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, u których nie nastąpiła progresja choroby bezpośrednio po zakończeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny.				
	Pemetrexed Accord® Pemetrexed Alvogen® Pemetrexed Hospira® Pemetrexed Hospira UK Limited. Pemetrexed medac® Pemetreksed Adamed® Pemetrexed Sandoz® Pemetrexed Actavis® Pemetreksed SUN® Pemetrexed Generics® Pemetrexed Sigillata® Pemetrexed Zentiva® Trixid®		Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji / 100 mg, 500 mg, 1 000 mg			
	Pemetrexed Stada®		Koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / 25 mg/ml			
	Armisarte®		Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji / 25 mg/ml			
Erybulina	Halaven®	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie dorosłych pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z progresją choroby po zastosowaniu co najmniej jednego cyklu chemioterapii w leczeniu zaawansowanej postaci choroby. • Leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym tłuszczakomięśniakiem, którzy otrzymali uprzednio terapię wykorzystującą antracyklinę (chyba, że była przeciwwskazana) w leczeniu choroby zaawansowanej lub dającej przerzuty. 	Roztwór do wstrzykiwań / 0,44 mg/ml	Rpz	x	100%
Awelumab	Bavencio®	• Leczenie w monoterapii przerzutowego raka z komórek Merkla.	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji / 20 mg/ml	Rpz	x	100%
Durwalumab	Imfinzi®	• Brak rejestracji na terenie Unii Europejskiej	-	-	-	-

STAN NA DZIEŃ: 24 lipca 2018 r. **Pogrubieniem** oznaczono preparaty, posiadające wskazanie rejestracyjne w analizowanej populacji. ✓ – Refundowany ze środków publicznych; x – Nie refundowany ze środków publicznych;

KD – kat. dostępności; RU – rak urotelialny; WLR – wykaz leków refundowanych; Rpz – leki wydawane na receptę do zastrzeżonego stosowania, Rp – leki wydawane na receptę, Lz – leki stosowane w lecznictwie zamkniętym.

a) Stosowane w analizowanym wskazaniu *off-label*.

5.2. Rekomendacje finansowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono stanowiska wybranych agencji HTA odnośnie finansowania ze środków publicznych pembrolizumabu (Keytruda®) stosowanego w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny. W tym celu przeszukano strony uznanych agencji HTA działających na terenie Polski (AOTMiT), Wielkiej Brytanii (NICE, SMC), Australii (PBAC), Kanady (CADTH) i Francji (HAS). Do chwili obecnej zasadność finansowania pembrolizumabu oceniono we wszystkich agencjach, za wyjątkiem polskiej (Tabela 18).

Agencja NICE w kwietniu 2018 r. wydała pozytywną rekomendację w sprawie finansowania pembrolizumabu (Keytruda®) w ramach funduszu leków przeciwnowotworowych (*Cancer Drugs Fund*), w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny. Refundację pembrolizumabu u ww. pacjentów ograniczono do maksymalnie dwóch lat nieprzerwanej terapii (krócej w przypadku progresji choroby w tym okresie), pod warunkiem przestrzegania zapisów umowy o dostępie do leku (*managed access agreement*) [135].

Agencja SMC w styczniu 2018 r. pozytywnie zaopiniowała finansowanie pembrolizumabu (Keytruda®) w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny. Swoją decyzję agencja uzasadniła potwierdzonym w badaniach klinicznych wydłużeniem przeżycia całkowitego pacjentów leczonych pembrolizumabem w porównaniu z leczonymi standardową chemioterapią, a także korzystnym profilem bezpieczeństwa. Pozytywna rekomendacja została uzależniona od utrzymywania obniżonej ceny leku w ramach PAS (*Patient Access Scheme*), zwiększającej jego efektywność kosztową. Finansowanie pembrolizumabu ograniczono do maksymalnie dwóch lat [136].

Agencja HAS w lutym 2018 r. uznała za zasadne finansowanie ze środków publicznych pembrolizumabu (Keytruda®) w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym rakiem urotelialnym, uprzednio leczonych chemioterapią zawierającą pochodne platyny [137].

Agencja CADTH w marcu 2018 r. wydała warunkową pozytywną rekomendację w sprawie finansowania pembrolizumabu (Keytruda®) u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym rakiem urotelialnym, w dobrym stanie ogólnym, u których w trakcie lub po zakończeniu leczenia chemioterapią zawierającą pochodne platyny lub w ciągu 12 mies. od zakończenia terapii chemioterapii adjuwantowej/neoadjuwantowej zawierającą związki platyny nastąpiła progresja choroby. Pozytywną opinię wydano pod warunkiem poprawy efektywności kosztowej leku. Zgodnie z rekomendacją leczenie pembrolizumabem powinno być kontynuowane maksymalnie do dwóch lat lub do potwierdzonej progresji choroby, lub nieakceptowalnej toksyczności leczenia, w zależności od tego, co nastąpi pierwsze. Pozytywna decyzja odnośnie finansowania pembrolizumabu została

uzasadniona satysfakcjonującą w ocenie agencji korzyścią z jego stosowania w porównaniu ze standardową chemioterapią, wyrażoną wydłużeniem przeżycia pacjentów przy zachowaniu jego jakości i akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, jak również brakiem skutecznych terapii w leczeniu powyższego schorzenia [138].

Agencja PBAC jako jedyna, w listopadzie 2017 r., uznała za niezasadne finansowanie pembrolizumabu (Keytruda®) w leczeniu pacjentów raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny. Swoją decyzję agencja uzasadniła wysoką niepewnością i niedoszacowaniem inkrementalnego wskaźnika efektywności kosztowej preparatu w porównaniu z terapią standardową. Warto jednak nadmienić, iż agencja w uzasadnieniu decyzji zwróciła uwagę, iż dostępne dowody naukowe wskazują na korzystny wpływ leczenia pembrolizumabem na przeżycie całkowite, przy zmniejszonej toksyczności leczenia w ww. populacji pacjentów. W związku z powyższym, sponsor preparatu Keytruda®, w komentarzu do wydanej rekomendacji, zobowiązał się do współpracy z australijskim rządem, w celu jak najszybszego zapewnienia dostępu pacjentom do leczenia [139].

Tabela 18.
Rekomendacje agencji HTA w sprawie finansowania pembrolizumabu w leczeniu zaawansowanego raka urotelialnego

Preparat	AOTMiT	NICE	SMC	HAS	CADTH	PBAC
Pembrolizumab (Keytruda®)	BR	PR [135]	PR [136]	PR [137]	PR [138]	NR [139]

PR – pozytywna rekomendacja; NR – negatywna rekomendacja; BR – brak rekomendacji

Zgodnie z Ustawą z dnia 25 maja 2017 r. finansowanie leczenia może odbywać się w ramach tzw. „ratunkowego dostępu do technologii medycznych” [140]. W marcu 2018 r. AOTMiT wydała negatywną opinię w sprawie zasadności finansowania pembrolizumabu (Keytruda®) we wskazaniu nowotwór złośliwy pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD10: C67.8) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Rada Przejrzystości swoją decyzję uargumentowała opinią powołanego przez agencję eksperta klinicznego odnośnie typów histologicznych raka pęcherza moczowego (we wniosku nie określono typu histologicznego), a także brakiem dowodów naukowych, które odpowiadałyby populacji docelowej dla wnioskowanego wskazania. Ponadto wskazywano na brak wykazania istotnej statystycznie korzyści w odniesieniu do PFS u pacjentów leczonych pembrolizumabem w badaniu uznanym za częściowo odpowiadające populacji docelowej (badanie KEYNOTE-045). Ponadto, Prezes AOTMiT, powołując się na dane z raportu z austriackiej agencji HTA – *Ludwig Boltzman Institute*, swoją negatywną decyzję dodatkowo uzasadnił brakiem odnoszenia znaczących klinicznie korzyści z leczenia pembrolizumabem w odniesieniu do OS w badaniu KEYNOTE-045 [141, 142].

Należy jednak zaznaczyć, iż zgodnie z danymi opublikowanymi przez AOTMiT rak pęcherza moczowego wywodzi się z nabłonka urotelialnego w 90-95% przypadków, stąd można przypuszczać, iż wnioskowane wskazanie dotyczyło urotelialnego raka pęcherza moczowego. Ponadto, analizowane przez agencję badanie KEYNOTE-045, mimo iż było dedykowane rakowi urotelialnemu ogółem (ICD-

10: C65-68), większość populacji badania (ok. 85%) stanowili pacjenci z rakiem pęcherza oraz cewki moczowej. Stąd można przyjąć, iż badanie KEYNOTE-045 zostało przeprowadzone w populacji zbliżonej do docelowej. Mimo iż w badaniu KEYNOTE-045 nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami leczonymi pembrolizumabem oraz standardową chemioterapią w odniesieniu do PFS, nie świadczy to o braku skuteczności ww. terapii. Jak zauważono w rozdz. 2.7, w przypadku terapii opartej o inhibitory PD-L1, ze względu na ich specyficzny mechanizm działania, ocena PFS nie jest adekwatnym surogatem przeżycia dla oceny efektywności klinicznej leku z uwagi na tzw. zjawisko pseudoprogresji. Ponadto należy także zwrócić uwagę, że austriacka agencja HTA dokonując oceny istotności klinicznej pembrolizumabu wykorzystwała wczesne wyniki badania KEYNOTE-045, tj. dla daty odcięcia wrzesień 2016, gdzie mediana okresu obserwacji wynosiła 14,1 mies., co skutkowało obniżeniem oceny. Obecnie dostępne są wyniki badania KEYNOTE-045 pochodzące z 2-krotnie dłuższego okresu obserwacji, tj. mediana ok. 28 mies. (data odcięcia danych przypada na październik 2017 roku), które wskazują na istotne kliniczne korzyści z zastosowania pembrolizumabu w populacji docelowej, przy ponownej ocenie tym samym narzędziem, którym posługiwała się austriacka agencja HTA (szczegóły odnośnie oceny znaczenia klinicznego ocenianej interwencji zamieszczono w Analizie Klinicznej, będącej częścią wniosku o finansowanie produktu leczniczego Keytruda®, Rozdz. 8) [143].

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

6. Wstępna analiza kliniczna

6.1. Cel wstępnej analizy klinicznej

Celem wstępnej analizy klinicznej było oszacowanie ilości i jakości dostępnych dowodów naukowych, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab) oraz potencjalnych komparatorów, zgodnych z aktualną praktyką kliniczną w Polsce (Rozdz.4) w leczeniu pacjentów z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, u których wcześniej zastosowano terapię opartą o związki platyny (populacja docelowa). Ponadto w ramach wstępnej analizy klinicznej w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z potencjalnymi komparatorami oceniono możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego.

6.2. Schemat przeprowadzenia wstępnej analizy klinicznej

W etapie I dokonano niesystematycznego przeszukania baz informacji medycznej oraz sieci Internet w celu odnalezienia badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z potencjalnymi komparatorami. W przypadku braku takich prac w kolejnym etapie (etap II) przeprowadzono przeszukanie systematyczne ukierunkowane na odnalezienie badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy ocenianą interwencją a potencjalnymi komparatorami. W ramach etapu II wstępnej analizy klinicznej przeszukano w sposób systematyczny najważniejsze źródła informacji naukowej – bazy: MEDLINE przez PubMed, Embase, The Cochrane Library w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia opisane poniżej (Tabela 20).

Tabela 20.
Kryteria włączenia badań do wstępnej analizy klinicznej

Obszar	Kryteria włączenia badań do wstępnej analizy klinicznej
Populacja	Rak urotelialny miejscowo zaawansowany lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny
Oceniane interwencje	<ul style="list-style-type: none"> • <u>ETAP I / przeszukanie niesystematyczne:</u> • pembrolizumab • paklitaksel • docetaxel • gemcytabina • <u>ETAP II / przeszukanie systematyczne:</u> • pembrolizumab • gemcytabina
Punkty końcowe	Bez ograniczeń
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> • RCT • nRCT
Inne	Język polski, angielski, badania przeprowadzone w populacji ≥ 10 pacjentów
Data przeszukania: 31 lipca 2018 r.	

6.3. Wyniki wyszukania badań klinicznych

Etap I / przeszukanie niesystematyczne

W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznej zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne (KEYNOTE-045) bezpośrednio oceniające skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu względem standardowej chemioterapii, w której skład wchodziły: paklitaksel, docetaksel oraz winflunina – wybór opcji terapeutycznej w ramach standardowej chemioterapii uzależniony był od decyzji badacza oraz aktualnej praktyki klinicznej ośrodka biorącego udział w badaniu. W toku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z gemcytabiną w związku z czym uznano, że konieczne będzie przeprowadzenie przeszukania systematycznego ukierunkowanego na odnalezienie badań umożliwiających wykonanie porównania pośredniego pomiędzy pembrolizumabem a gemcytabiną.

Etap II / przeszukanie systematyczne

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 3 714 pozycji bibliograficznych, z czego po usunięciu duplikatów pozostało 2 880 pozycji. Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 22 pozycje, a ostatecznie kryteria włączenia spełniło 6 nierandomizowanych badań klinicznych. Szczegóły dotyczące metodyki przeprowadzonego przeszukania (strategia wyszukiwania, diagram PRISMA obrazujący proces selekcji publikacji oraz tabelę z badaniami wykluczonymi) zamieszczono w Aneksie (Rozdz. Aneks C).

Łącznie we wstępnej analizie klinicznej włączono 7 badań, które zestawiono poniżej (Tabela 21).

Tabela 21.
Zestawienie badań zidentyfikowanych w ramach wstępnej analizy klinicznej

Badanie	Interwencje	Publikacja główna	Ref.
Etap I / przeszukanie niesystematyczne			
KEYNOTE-045	PEMB vs CT (PTX, WNF, DTX)	Bellmunt 2017	[13]
Etap II / przeszukanie systematyczne			
Akaza 2007	GEM	Akaza 2007	[144]
Albers 2002	GEM	Albers 2002	[145]
Gebbia 1999	GEM	Gebbia 1999	[146]
Lorusso 1998	GEM	Lorusso 1998	[147]
Pollera 1994	GEM	Pollera 1994	[148]
Soga 2010	GEM	Soga 2010	[149]

6.4. Wyniki wstępnej analizy klinicznej

Odnalezione w toku wyszukiwania niesystematycznego badanie KEYNOTE-045 to wieloośrodkowa randomizowana, próba kliniczna fazy III, w której dokonano oceny skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu do standardowej chemioterapii, w ramach której pacjentom w zależności od decyzji badacza podawano paklitaksel, docetaksel albo winfluninę. W badaniu tym uczestniczyli pacjenci z zaawansowanym rakiem urotelialnym, u których doszło do progresji choroby w trakcie lub po zakończeniu chemioterapii opartej na związkach platyny. Badanie to przeprowadzono na łącznej liczbie 542 pacjentów z czego 74% stanowili mężczyźni. Mediana wieku pacjentów w grupie pembrolizumabu i standardowej chemioterapii wynosiła odpowiednio 67 i 65 lat. W badaniu uczestniczyli pacjenci w stanie sprawności wg ECOG w zakresie 0–2, natomiast przeważająca część cechowała się stanem sprawności ECOG 0–1 (97%). U większości pacjentów (97%) występowały przerzuty odległe i tylko u 20% w ramach terapii zastosowano leczenie chirurgiczne (Tabela 22, Tabela 23).

Wszystkie odnalezione dla gemcytabiny prace to nierandomizowane, eksperymentalne próby kliniczne bez grupy kontrolnej, głównie fazy II (wśród nich jedno fazy I i jedno bez określonej fazy) co oznacza, że terapia z wykorzystaniem gemcytabiny jest terapią o nieudowodnionej skuteczności w populacji docelowej. Kierunek obserwacji we wszystkich pracach był prospektywny, ale tylko cztery miały charakter wieloośrodkowy. Populację badań stanowili pacjenci z zaawansowanym rakiem urotelialnym, przy czym w jednej pracy (Larusso 1998) wyłącznie z rakiem dróg moczowych, a w drugiej (Pollera 1994) z rakiem pęcherza moczowego. U wszystkich pacjentów uprzednio w terapii raka urotelialnego zastosowano związki platyny. W przeciwieństwie do badania KEYNOTE 045 wszystkie odnalezione prace dla gemcytabiny przeprowadzono na małych próbach, liczących od 13 do 44 pacjentów. Łącznie we wszystkich pracach uczestniczyło 160 pacjentów, co stanowi niespełna 30% pacjentów badania KEYNOTE 045. Odsetek mężczyzn, przekraczał 75% w pracach, w których podano tę informację. Pacjenci uczestniczący w badaniach dla gemcytabiny wydają się młodsi, górna granica wieku nie przekracza 75 r.ż. Populacja badań zidentyfikowanych dla gemcytabiny istotnie różni się pomiędzy sobą, a także względem populacji badania KEYNOTE 045 pod względem stanu sprawności. W jednej pracy brak jest na ten temat informacji (Albers 2002), w kolejnej (Soga 2010) podano informację, że z badania wykluczano pacjentów ze stanem sprawności wg skali Karnovsky'ego <40, w innej (Gebbia 1999) mediana stanu sprawności opisana skalą Karnovsky'ego wynosiła 80 (60-90), z kolei pozostałe prace cechują się znacznym zróżnicowaniem w zakresie odsetków pacjentów w poszczególnych stanach sprawności. W badaniu KEYNOTE-045 niemal u wszystkich pacjentów występowały przerzuty (96%), podczas gdy w badaniach dedykowanych gemcytabinie ocena tego czynnika nie była możliwa, gdyż autorzy nie podali tej informacji (Akaza 2007, Laruso 1998, Soga 2010) lub odsetek pacjentów z obecnością przerzutów był zdecydowanie niższy i wynosił 66% w pracy Albers 2002 oraz 71% w pracy Gebbia 1999. Wyjątek pod tym względem stanowi praca Pollera 1994, gdzie u wszystkich pacjentów występowały przerzuty tym niemniej w badaniu tym nie oceniano wpływu gemcytabiny na przeżycie całkowite. Pacjenci uczestniczący w badaniach dla gemcytabiny w większości przypadków byli wcześniej leczeni

chirurgicznie – odsetek pacjentów waha się od 62% do 100%, podczas gdy w badaniu KEYNOTE 045 było to zaledwie 20%. Jedno spośród zidentyfikowanych dla gemcytabiny badań (Akaza 2007) zostało przeprowadzone w populacji azjatyckiej, a w pozostałych nie opisywano lokalizacji ośrodków (Tabela 22, Tabela 23).

Analiza wyników w zakresie najważniejszych punktów końcowych, pomimo faktu, że w większości prac stosowano zbliżone schematy dawkowania gemcytabiny wskazuje na istotną heterogeniczność wyników uzyskiwanych w poszczególnych pracach (Tabela 24). Największe rozbieżności obserwowano w zakresie mediany przeżycia całkowitego (OS), która wahała się w zakresie od 5 do 13 mies. w zależności od publikacji. Mając na uwadze dostępne dane epidemiologiczne odnośnie 5-letniego przeżycia pacjentów z rakiem urotelialnym, tj. 34,9% dla stadium miejscowo zaawansowanego oraz 4,8% dla stadium z przerzutami (Rozdz. 2.2.1) można z dużą dozą prawdopodobieństwa stwierdzić, że obserwowane różnice w przeżyciu całkowitym w poszczególnych pracach odzwierciedlają raczej heterogeniczność populacji zauważalną w obszarze wyjściowego stanu ogólnego pacjenta jak również odseteka pacjentów z przerzutami a nie rzeczywiste efekty terapii. A to oznacza, że w świetle EBM nie ma pewności, że gemcytabina w jakikolwiek sposób wpływa na przeżycie całkowite pacjentów.

Tabela 22.
Charakterystyka badań uwzględnionych w ramach wstępnej analizy klinicznej w zakresie metodyki

Badanie	Interwencja	Metodyka					Najważniejsze oceniane punkty końcowe
		Randomizacja	Badanie eksperymentalne/ faza	Grupa kontrolna	Wieloośrodkowość	Kierunek obserwacji	
KEYNOTE-045	PEMB CT	TAK	TAK / F III	TAK	TAK	Prospektywny	OS, PFS, ORR, QoL, BP
Akaza 2007	GEM	NIE	TAK / FII	NIE	TAK	Prospektywny	OS, PFS, ORR, BP
Albers 2002	GEM	NIE	TAK / FII	NIE	TAK	Prospektywny	DSS, ORR, TTP, QoL, BP
Gebbia 1999	GEM	NIE	TAK / FII	NIE	TAK	Prospektywny	OS, ORR, BP
Lorusso 1998	GEM	NIE	TAK / FII	NIE	TAK	Prospektywny	OS, TTP, ORR, BP
Pollera 1994	GEM	NIE	TAK / F I	NIE	NIE	Prospektywny	ORR, BP
Soga 2010	GEM	NIE	TAK / bd	NIE	NIE	Prospektywny	ORR, BP

BP – bezpieczeństwo, DSS – przeżycie do zgonu wywołanego chorobą; QoL – jakość życia

Tabela 23.
Charakterystyka badań uwzględnionych w ramach wstępnej analizy klinicznej w zakresie charakterystyki wyjściowej populacji

Badanie	Interwencja	N	% Mężczyzn	Mediana wieku (zakres)	ECOG (%)				% Przerzuty	Wcześniejsza linia leczenia	% leczenie chirurgiczne	% Rasa		
					0	1	2	3				Biała	Azjatycka	Inne
KEYNOTE-045	PEMB	270	74	67 (29–88)	44	53	1	nd	96	TAK	21	70	24	6
	CT	272	74	65 (26–84)	39	58	2	nd	96	TAK	19	74	21	5
Akaza 2007	GEM	44	73	65 (35–74)	68	27	5	nd	bd	TAK	77	nd	100 ^a	nd
Albers 2002	GEM	30	bd	bd ^b	bd	bd	bd	bd	66	TAK	93	bd ^c	bd	bd
Gebbia 1999	GEM	24	79	61 (40–75)	bd ^d	bd ^d	bd	bd	71	TAK	62	bd ^e	bd	bd
Lorusso 1998	GEM	35	89	64 (38–74)	40	57	3	bd	bd	TAK	83	bd ^e	bd	bd
Pollera 1994	GEM	14	bd	60 (bd)		100		nd	100	TAK	100	bd	bd	bd

Badanie	Interwencja	N	% Mężczyzn	Mediana wieku (zakres)	ECOG (%)				% Przerzuty	Wcześniejsza linia leczenia	% leczenie chirurgiczne	% Rasa		
					0	1	2	3				Biała	Azjatycka	Inne
Soga 2010	GEM	13	85	65 (56–77)	bd	bd	bd	bd	bd	TAK	69	bd	bd	bd

- a) Badanie przeprowadzone w ośrodkach japońskich.
b) Wg kryteriów włączenia do badania kwalifikowano pacjentów z KPS (*Karnofsky Performance Status*) ≥ 40
c) Badanie przeprowadzone w ośrodkach niemieckich.
d) Mediana (zakres) KPS: 80 (60–90).
e) Badanie przeprowadzone w ośrodkach włoskich.

Tabela 24.
Najważniejsze wyniki badań klinicznych uwzględnionych we wstępnej analizie klinicznej

Badanie	Interwencja	Mediana OS w mies. [95% CI]	Mediana PFS w mies. [95% CI]	% ORR [95% CI]
KEYNOTE-045	PEMB	10,3 [8,0; 11,8]	2,1 [2,0; 2,2]	21,1 [16,4; 26,5]
	CT	7,4 [6,1; 8,3]	3,3 [2,3; 3,5]	11,4 [7,9; 15,8]
Akaza 2007	GEM	12,6 [7,9; 14,4]	3,1 [2,0; 4,1]	25 [13,2; 40,3]
Albers 2002	GEM	8,7 (4,7) ^a	2,1 (0,9) ^c	11 [bd]
Gebbia 1999	GEM	13,0 (4,0–16,2)	bd	29 [18; 39]
Larusso 1998	GEM	5 (2–21)	3,8 (bd)	22,5 [8; 37]
Pollera 1994	GEM	bd	bd	21 [bd]
Soga 2010	GEM	7,3 (bd)	2,0 (bd)	7,7 [bd]

- a) Średnia (SD).
b) Mediana (zakres).

6.5. Podsumowanie

1. Wyniki wstępnej analizy klinicznej wskazują na istnienie wiarygodnych dowodów naukowych (randomizowane badanie kliniczne KEYNOTE-045) umożliwiających ocenę względnych efektów terapii pomiędzy ocenianą interwencją a paklitakselem oraz docetakselem.
2. W toku wyszukiwania systematycznego nie odnaleziono żadnych randomizowanych badań klinicznych a także badań klinicznych z grupą kontrolną dedykowanych ocenie skuteczności i bezpieczeństwa gemcytabiny co wskazuje na fakt, że gemcytabina jest terapią o nieudowodnionej skuteczności.
3. Zidentyfikowane dla gemcytabiny prace to nierandomizowane, eksperymentalne próby kliniczne bez grupy kontrolnej, w związku z czym niemożliwe jest przeprowadzenie porównania pośredniego z dostosowaniem pomiędzy ocenianą interwencją a gemcytabiną.
4. Szczegółowa analiza zidentyfikowanych prac dla gemcytabiny wskazała na istotne różnice pomiędzy poszczególnymi pracami a także względem badania KEYNOTE-045 w zakresie najważniejszych obszarów odnoszących się do charakterystyki pacjentów, w tym głównie liczebności, stanu sprawności pacjentów, a także odsetka pacjentów z przerzutami. Pomimo zasadniczo zbliżonych schematów dawkowania gemcytabiny w poszczególnych pracach obserwowano znaczne zróżnicowanie wyników co wskazuje, że populacja w odnalezionych pracach różniła się istotnie pod względem stanu sprawności oraz odsetka pacjentów z przerzutami (czynników mających najistotniejsze znaczenie w ocenie skuteczności terapii). Ponadto mając na uwadze powyższe **w świetle zasad EBM nie ma pewności, że gemcytabina w jakikolwiek sposób wpływa na przeżycie całkowite pacjentów.**
5. **W związku z brakiem wiarygodnych badań klinicznych dedykowanych gemcytabinie oraz w związku istotnym stopniem heterogeniczności jedynek dostępnych prac dla gemcytabiny pomiędzy sobą a także względem badania KEYNOTE-045 niemożliwe jest przeprowadzenie wiarygodnego wnioskowania o względnych efektach terapii pomiędzy ocenianą interwencją a gemcytabiną nawet w sposób jakościowy.**

7. Uzasadnienie wyboru komparatorów

Zgodnie z zaleceniem wytycznych AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię [150, 151].

W grupie pacjentów z zaawansowanym lub przerzutującym rakiem urotelialnym w szczególnie trudnej sytuacji znajdują się pacjenci, u których doszło do progresji choroby pomimo zastosowania wcześniejszej chemioterapii zawierającej pochodne platyny. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej w populacji tej brak jest ujednoczonego schematu postępowania – wytyczne wymieniają szereg opcji terapeutycznych, przy czym żadna z nich nie wykazuje istotnego wpływu na przeżycie całkowite pacjentów (wyjątkiem jest pembrolizumab czyli oceniana interwencja, która wskazywana jest jako opcja preferowana z uwagi na potwierdzoną skuteczność kliniczną). **Analiza aktualnej praktyki klinicznej wykazała, że do najczęściej stosowanych opcji terapeutycznych w Polsce należą: paklitaksel i docetaksel.** Opcje te są finansowane ze środków publicznych – paklitaksel w ramach katalogu C leków refundowanych, natomiast docetaksel w ramach JGP. Wyniki wstępnej analizy klinicznej wskazują na istnienie randomizowanych badań klinicznych porównujących w sposób bezpośredni ocenianą interwencję z paklitaksellem i docetakselem. **Mając na uwadze powyższe argumenty paklitaksel i docetaksel zostały uznane za komparatory dla ocenianej interwencji w ramach analiz HTA.**

Niektórzy eksperci kliniczni ankietowani przez AOTMiT wskazywali, że obok wymienionych powyżej opcji terapeutycznych, tj. paklitakselu i docetakselu w praktyce klinicznej wykorzystuje się także gemcytabinę, choć nie można jej uznać za standard postępowania. Zgodnie z dostępnymi danymi gemcytabina jest finansowana ze środków publicznych w ramach katalogu C leków refundowanych w leczeniu populacji docelowej. Niemniej jednak wyniki wstępnej analizy klinicznej przeprowadzonej z wykorzystaniem systematycznego przeglądu najważniejszych baz informacji medycznej i ukierunkowanej na ocenę dostępności dowodów naukowych wskazały na brak randomizowanych badań klinicznych dedykowanych ocenie skuteczności i bezpieczeństwa gemcytabiny – nie odnaleziono także żadnych badań z grupą kontrolną. Można zatem stwierdzić, że jest to lek o nieudowodnionej skuteczności i tym samym nie stanowi komparatora do ocenianej interwencji. **Mając na uwadze powyższe argumenty uznano, że gemcytabina nie będzie uwzględniona w ramach analiz HTA jako komparator dla ocenianej interwencji.**

Poniżej podsumowanie argumentów za i przeciw uwzględnieniu danej opcji terapeutycznej w gronie komparatorów dla pembrolizumbu w ramach analiz HTA (Tabela 25).

Tabela 25.
Podsumowanie wyboru komparatorów w ramach analiz HTA

Terapia	Argumentacja ZA i PRZECIW uwzględnieniu terapii w gronie komparatorów		Komparator
DOCETAKSEL	ZA	<ul style="list-style-type: none"> • Opcja stosowana w aktualnej praktyce klinicznej • Opcja finansowana ze środków publicznych w ramach JGP • Dostępne dowody naukowe bezpośrednio porównujące docetaksel z pembrolizumabem 	TAK
	PRZECIW	<ul style="list-style-type: none"> • Opcja stosowana <i>off-label</i> w populacji docelowej 	
PAKLITAKSEL	ZA	<ul style="list-style-type: none"> • Opcja stosowana w aktualnej praktyce klinicznej • Opcja finansowana ze środków publicznych w ramach katalogu chemioterapii WLR C.47 • Dostępne dowody naukowe bezpośrednio porównujące docetaksel z pembrolizumabem 	TAK
	PRZECIW	<ul style="list-style-type: none"> • Opcja stosowana <i>off-label</i> w populacji docelowej 	
GEMCYTABINA	ZA	<ul style="list-style-type: none"> • Opcja stosowana w aktualnej praktyce klinicznej • Opcja finansowana ze środków publicznych w ramach katalogu chemioterapii WLR C.28 	NIE
	PRZECIW	<ul style="list-style-type: none"> • Brak randomizowanych badań klinicznych oraz badań klinicznych z grupą kontrolną – TERAPIA O NIEUDOWODNIONEJ SKUTECZNOŚCI • Opcja stosowana <i>off-label</i> w populacji docelowej • Brak dowodów naukowych bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z gemcytabiną • Brak dowodów naukowych umożliwiających wiarygodne porównanie z pembrolizumabem (znacząca heterogeniczność badań) 	

8. Charakterystyka interwencji i komparatorów

8.1. Pembrolizumab

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC18 [9].

Mechanizm działania: pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda®) jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T, w stosunku do którego wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T. Produkt leczniczy Keytruda® wspomaga odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zahamowanie wiązania PD-1 z PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikrośrodowisku guza [9].

Wskazania do stosowania: pembrolizumab w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny [9].

Ponadto pembrolizumab wskazany jest:

- w monoterapii do stosowania w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych.
- w monoterapii do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (TPS, *tumour proportion score*) wynosi $\geq 50\%$ i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej.
- w skojarzeniu z pemeteksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub rearanzacja w genie ALK w tkance nowotworowej.
- w monoterapii do stosowania w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS $\geq 1\%$, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii. U pacjentów z dodatnim wynikiem mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej, przed podaniem produktu leczniczego Keytruda® należy również zastosować terapię celowaną.

- w monoterapii do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina (cHL, *classical Hodgkin lymphoma*) po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT, *autologous stem cell transplant*) i leczeniu brentuksymabem z wedotyną lub pacjentów, którzy nie zostali zakwalifikowani do przeszczepienia i przeszli nieudaną terapię brentuksymabem z wedotyną.
- w monoterapii do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których łączny wynik pozytywny (CPS, *Combined Positive Score*) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 ;
- w monoterapii do stosowania w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi (HNSCC, *head and neck squamous cell carcinoma*) nawrotowego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS $\geq 50\%$ w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu.

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [9].

Dawkowanie: pembrolizumab należy podawać pod kontrolą lekarza doświadczonego w stosowaniu chemioterapii przeciwnowotworowej. Zalecana dawka pembrolizumabu w leczeniu raka urotelialnego to 200 mg co 3 tyg., podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 min. Istnieje możliwość modyfikacji dawki, zgodnej z ChPL, w zależności od indywidualnej tolerancji pembrolizumabu przez pacjenta [9].

Działania niepożądane: bardzo często ($>1/10$) oraz często ($\geq 1/100$ do $<1/10$) występujące działania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 1).

Tabela 26.
Częstość działań niepożądanych podczas leczenia pembrolizumabem (Keytruda®) [1]

Częstość	Działania niepożądane
Bardzo często ($>1/10$)	biegunka, nudności, wysypka (wysypka rumieniowa, wysypka okołomieszkowa, wysypka uogólniona, wysypka plamista, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka grudkowa, swędząca wysypka, wysypka pęcherzykowa, wysypka w okolicach narządów płciowych), świąd (w tym pokrzywka, pokrzywka grudkowa, świąd uogólniony, świąd narządów płciowych), zmęczenie
Często ($\geq 1/100$ do $<1/10$)	niedokrwiłość, reakcja związana z infuzją dożylną (w tym nadwrażliwość na lek, reakcja anafilaktyczna, nadwrażliwość i zespół uwalniania cytokin), nadczynność tarczycy, niedoczynność tarczycy (w tym obrzęk śluzowaty), zmniejszenie łaknienia, bóle głowy, zawroty głowy, zaburzenia smaku, zapalenie płuc (w tym śródmiąższowa choroba płuc), duszność, kaszel, zapalenie jelita grubego (w tym mikroskopowe zapalenie jelita, zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy), wymioty, bóle brzucha (w tym dyskomfort w obrębie jamy brzusznej, ból w nadbrzuszu i podbrzuszu), zaparcia, suchość w jamie ustnej, ciężkie reakcje skórne (w tym złuszczone zapalenie skóry, rumień wielopostaciowy, wysypka złuszczeniowa, pemfigoid, reakcje ≥ 3 stopnia obejmujące świąd, wysypkę, wysypkę uogólnioną, wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę łuszcycopodobną oraz świąd uogólniony), bielactwo (w tym odbarwienie skóry, hipopigmentacja skóry oraz powiek), suchość skóry, rumień, ból stawów, zapalenie mięśni (w tym ból mięśni, miopatia, polimialgia reumatyczna, rabdomioliza), bóle mięśniowo-szkieletowe (obejmujące dolegliwości mięśniowo-kostne, ból pleców, sztywność mięśni i kości, bóle mięśniowo-kostne klatki piersiowej i kręcz szyi), bóle kończyn, zapalenie stawów (obejmujące obrzęk stawów, zapalenie wielostawowe i wysięk stawowy), astenia, obrzęk (w tym obrzęki obwodowe, obrzęk uogólniony, nadmierna ilość płynów w organizmie, zatrzymanie płynów w organizmie, obrzęk powiek, warg, twarzy, miejscowy obrzęk i obrzęk tkanki oczodołu), gorączka, objawy grypopodobne, dreszcze, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej, fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi

Status rejestracyjny: produkt leczniczy Keytruda® po raz pierwszy został dopuszczony do obrotu na podstawie pozwolenia wydanego przez EMA firmie Merck Sharp & Dohme B.V. dnia 17 lipca 2015 r. Rejestrację we wskazaniu obejmującym populację docelową lek został dopuszczony do obrotu dnia 24 sierpnia 2017 r [152]. Lek wydawany jest z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Rpz) [9, 153].

Status refundacyjny w Polsce: aktualnie produkt leczniczy Keytruda® nie jest finansowany ze środków publicznych w przedmiotowym wskazaniu, jest natomiast finansowany w ramach programów lekowych w następujących wskazaniach: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc (zał. B.6) oraz leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (zał. B.59) [12].

Podmiot odpowiedzialny i preparaty dostępne w Polsce:

- Keytruda® (Merck Sharp & Dohme B.V.) [9].

8.2. Docetaksel

Grupa farmakoterapeutyczna: cytostatyki, alkaloidy roślinne i inne związki pochodzenia naturalnego, taksany, kod ATC: L01CD02 [84–95].

Mechanizm działania: docetaksel jest lekiem przeciwnowotworowym, działającym poprzez pobudzenie 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 mikrotubularną, która jest niezbędna do czynności życiowych w komórce w fazie mitozy i interfazy [84–95].

Wskazania do stosowania: docetaksel jest wskazany w leczeniu u pacjentów z rakiem piersi, u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc, u pacjentów z hormononiezależnym rakiem gruczołu krokowego, u pacjentów z gruczolakorakiem żołądka oraz u pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi (szczegóły w ChPL) [84–95].

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą, początkowa liczba neutrofilów $<1\ 500$ komórek/mm³, ciężka niewydolność wątroby, przeciwwskazania do stosowania innych produktów leczniczych podawanych w skojarzeniu z docetakselem [84–95].

Dawkowanie: docetaksel należy podawać pod kontrolą doświadczonego w stosowaniu chemioterapii przeciwnowotworowej lekarza, wyłącznie na oddziałach wyspecjalizowanych w podawaniu leków cytotoksycznych [84–95]. Ze względu na brak wskazania docetakselu w raku urotelialnym, w ChPL brak jest szczegółów odnośnie dawkowania w tym schorzeniu. W badaniu KEYNOTE-045 docetaksel podawano w dawce 75 mg/m² pc. dożylnie w pierwszym dniu każdego 3-tygodniowego cyklu.

Działania niepożądane: bardzo często (>1/10) oraz często ($\geq 1/100$ do <1/10) występujące działania niepożądane dla dawki 75 mg/m² pc. w monoterapii przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 27) [84–95].

Tabela 27.
Częstość działań niepożądanych podczas leczenia docetaksem [84–95]

Częstość	Działania niepożądane
Bardzo często (>1/10)	zakażenia, neutropenia, niedokrwistość, trombocytopenia, brak łaknienia, obwodowa neuropatia czuciowa, nudności, zapalenie jamy ustnej, wymioty, biegunka, łysienie, odczyny skórne, astenia, zatrzymanie płynów
Często ($\geq 1/100$ do <1/10)	gorączka neutropeniczna, nadwrażliwość, obwodowa neuropatia ruchowa, zaburzenia rytmu serca, niedociśnienie, zaparcia, zaburzenia płytki paznokciowej, bóle mięśni, zwiększenie stężenia bilirubiny

Status rejestracyjny: statusy rejestracyjne produktów leczniczych zawierających decetaksel przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 28) [84–95].

Tabela 28.
Status rejestracyjny produktów leczniczych zawierających docetaksel [84–95]

Produkt leczniczy	Podmiot odpowiedzialny	Dopuszczenie do obrotu w Polsce	Data ostatniego przedłużenia pozwolenia	KD
Camitotic®	Actavis Group PTC ehf.	15.10.2010	07.03.2017	Rp
Docetaxel Accord®	Accord Healthcare Limited	22.05.2012	23.02.2017	Rpz
Docetaxel Amring®	Amring S.A.S.	16.02.2015	bd	Rp
Docetaxel AqVida®	AqVida GmbH	bd	bd	Rp
Docetaxel-Ebewe®	Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG	12.04.2010	10.10.2017	Rp
Docetaxel Hospira®	Hospira UK Limited	09.06.2010	bd	Lz
Docetaxel Kabi®	Fresenius Kabi Oncology Plc.	22.05.2012	23.02.2017	Rpz
Docetaxel Lek®	Sandoz GmbH	16.11.2011	bd	Rpz
Docetaxel Teva®	Teva B.V.	26.01.2010	14.05.2014	Rpz
Docetaxel Winthrop®	Aventis Pharma S.A.	20.04.2007	20.04.2012	Rpz
Taxespira®	Hospira UK Limited	28.08.2015	bd	Rpz
Taxotere®	Aventis Pharma S.A.	27.11.1995	27.11.2005	Rpz
Tolnexa®	Krka, d.d., Novo mesto	23.05.2013	bd	Rpz

Status refundacyjny w Polsce: obecnie produkty lecznicze zawierające docetaksel są refundowane w przedmiotowym wskazaniu w ramach świadczeń szpitalnych finansowanym w ramach JPG [82].

Podmiot odpowiedzialny i preparaty dostępne w Polsce: zamieszczono w tabeli powyżej (Tabela 28). [84–95].

8.3. Paklitaksel

Grupa farmakoterapeutyczna: produkty przeciwnowotworowe (taksany), kod ATC: L01CD01 [96–100].

Mechanizm działania: paklitaksel jest lekiem o działaniu antagonistycznym wobec mikrotubuli, sprzyjającym polimeryzacji tubuliny w mikrotubule i zapobiegającym ich depolimeryzacji. Tym samym paklitaksel prowadzi do stabilizacji mikrotubul, co hamuje prawidłową dynamiczną reorganizację sieci mikrotubul w komórce, która jest niezbędna dla podstawowych czynności komórki związanych z interfazą i podziałami mitotycznymi. Ponadto paklitaksel sprzyja powstawaniu nieprawidłowych agregatów lub pęczków mikrotubuli w trakcie całego cyklu komórkowego oraz gwiazd mikrotubularnych w trakcie mitozy [96–100].

Wskazania do stosowania: paklitaksel jest wskazany w leczeniu u pacjentów z rakiem jajnika, z rakiem piersi, zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc oraz u pacjentów z mięsakiem Kaposiego w przebiegu AIDS (szczegóły w ChPL) [96–100].

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą, początkowa liczba granulocytów obojętnochłonnych $<1\ 500/\text{mm}^3$ (u pacjentów z mięsakiem Kaposiego $<1\ 000/\text{mm}^3$), ciąża lub karmienie piersią, poważne i niepoddające się leczeniu zakażenia (u pacjentów z mięsakiem Kaposiego) [96–100].

Dawkowanie: paklitaksel należy podawać pod kontrolą doświadczonego w chemioterapii lekarza wyłącznie na oddziałach wyspecjalizowanych w podawaniu leków cytotoksycznych z dostępem do sprzętu pomocniczego i leków na wypadek wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości [100]. Przed jego podaniem, należy zastosować premedykację zawierającą kortykosteroidy, leki przeciwhistaminowe oraz antagonistów receptora H_2 [96–100]. Ze względu na brak wskazania paklitakselu w raku urotelialnym, w ChPL brak jest szczegółów odnośnie dawkowania w tym schorzeniu. W badaniu KEYNOTE-045 paklitaksel podawano w dawce $175\ \text{mg}/\text{m}^2$ pc. dożylnie w pierwszym dniu każdego 3-tygodniowego cyklu.

Działania niepożądane: bardzo często ($>1/10$) oraz często ($\geq 1/100$ do $<1/10$) występujące działania niepożądane przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 29) [96–100].

Tabela 29.
Częstość działań niepożądanych podczas leczenia paklitakselem [96–100]

Częstość	Działania niepożądane
Bardzo często (>1/10)	zakażenia (głównie układu moczowego oraz górnych dróg oddechowych również zakończone zgonem), mielosupresja, neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenia, krwawienie, łagodne reakcje nadwrażliwości (głównie: zaczerwienie skóry i wysypka), objawy neurotoksyczności (głównie: neuropatia obwodowa), niedociśnienie tętnicze, nudności, wymioty, biegunka, zapalenie błon śluzowych, łysienie, bóle stawów, bóle mięśni
Często (≥1/100 do <1/10)	bradykardia, przemijające, łagodne zmiany w obrębie skóry i paznokci, odczyn w miejscu podania (włącznie z ograniczonym obrzękiem, bólem, rumieniem, stwardnieniem, sporadyczne wynaczynienia mogą powodować zapalenie tkanki łącznej, zwłóknienie skóry i martwicę skóry), znaczne zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej i fosfatazy zasadowej

Status rejestracyjny: statusy rejestracyjne produktów leczniczych zawierających paklitaksel przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 30) [96–100].

Tabela 30.
Status rejestracyjny produktów leczniczych zawierających paklitaksel [96–100]

Produkt leczniczy	Podmiot odpowiedzialny	Dopuszczenie do obrotu w Polsce	Data ostatniego przedłużenia pozwolenia	KD
Paclimedac®	medac Gesellschaft fuer klinische Specialpraeparate mbH	17.06.2009	bd	Rp
Paclitaxel-Ebewe®	Ebewe Pharma Ges.m.b.H. Nfg.KG	17.01.2007	10.01.2012	Rp
Paclitaxel Kabi®	Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.	07.06.2011	bd	Rp
Paclitaxelum Accord®	Accord Healthcare Limited	24.02.2011	20.06.2016	Rp
Sindaxel®	Actavis Group PTC ehf.	16.01.2003	18.01.2013	Lz

Status refundacyjny w Polsce: produkty lecznicze Paclitaxel Kabi®, Paclitaxel-Ebewe®, Paclitaxel Accord® i Sindaxel® są obecnie finansowane ze środków publicznych w leczeniu nowotworu złośliwego pęcherza moczowego (ICD-10: C67) w ramach WLR C.47. Lek wydawany jest bezpłatnie. Produkt leczniczy Paclimedac® nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w przedmiotowym wskazaniu [12].

Podmiot odpowiedzialny i preparaty dostępne w Polsce: zamieszczono w tabeli powyżej (Tabela 30) [96–100].

9. Definiowanie problemu decyzyjnego

9.1. Populacja docelowa

- Rak urotelialny miejscowo zaawansowany lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny.

9.2. Interwencja

- **Keytruda®** (pembrolizumab) w dawce zgodnej z ChPL, tj. 200 mg co 3 tyg. we wlewie dożylnym trwającym 30 min.

9.3. Komparatory

- paklitaksel oraz
- docetaksel w dawce zgodnej z dostępnymi dowodami naukowymi i/lub ChPL.

9.4. Punkty końcowe

Skuteczność:

- punkty końcowe odnoszące się do przeżycia całkowitego (OS),
- punkty końcowe odnoszące się do przeżycia wolnego od progresji (PFS),
- punkty końcowe odnoszące się do odpowiedzi na leczenie (ORR),
- jakość życia.

Bezpieczeństwo:

- zdarzenia niepożądane (AE),
- ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE).

9.5. Metodyka

- randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia w układzie równoległym,
- badania bezpośrednio porównujące ocenianą interwencję i komparatory,
- badania opisujące efektywność rzeczywistą (typu RWD - *real world data*),
- przeglądy systematyczne,
- badania opublikowane w języku angielskim lub polskim,

- badania przeprowadzone u ludzi,
- badania dostępne w postaci publikacji pełnotekstowej.

10. Bibliografia

1. Aragon-Ching JB. (2017) Challenges and advances in the diagnosis, biology, and treatment of urothelial upper tract and bladder carcinomas. *Urol. Oncol. Semin. Orig. Investig.* 35(7):462–464.
2. Chłosta P, Wysocki P, Fijuth J. Wytyczne PTOK. Rak pęcherza moczowego *Zalec. Postępowania Diagn.-Ter. W Nowotworach Złośli.* 2013 Rok Tom I. 2013.
3. Didkowska J, Wojciechowska U, Olasek P. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2015 roku. Dostęp: http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2015.pdf (19.7.2018).
4. Sridhar SS. (2017) Evolving treatment of advanced urothelial cancer. *J. Oncol. Pract.* 13(5):309–315.
5. Frantzi M, Latosinska A, Flühe L, Hupe MC, Critselis E, Kramer MW, Merseburger AS, Mischak H, Vlahou A. (2015) Developing proteomic biomarkers for bladder cancer: towards clinical application. *Nat. Rev. Urol.* 12(6):317–330.
6. Sylvester RJ, van der Meijden APM, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffoux C, Denis L, Newling DWW, Kurth K. (2006) 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. *Eur. Urol.* 49(3):466–477.
7. Mak RH, Hunt D, Shipley WU, Efstathiou JA, Tester WJ, Hagan MP, Kaufman DS, Heney NM, Zietman AL. (2014) Long-term outcomes in patients with muscle-invasive bladder cancer after selective bladder-preserving combined-modality therapy: a pooled analysis of radiation therapy oncology group protocols 8802, 8903, 9506, 9706, 9906, and 0233. *J. Clin. Oncol.* 32(34):3801–3809.
8. Dietrich B, Srinivas S. (2018) Urothelial carcinoma: the evolving landscape of immunotherapy for patients with advanced disease. *Res. Rep. Urol.* Volume 10:7–16.
9. ChPL Keytruda (pembrolizumab). Dostęp: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180904142328/anx_142328_pl.pdf (10.7.2018).
10. ChPL Tecentriq (atezolizumab). Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170921138659/anx_138659_pl.pdf (24.7.2018).
11. ChPL Opdivo (niwolumab). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf (17.7.2018).
12. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2018 r. Dostęp: https://www.gov.pl/documents/292343/436711/Za%C5%82%C4%85cznik_do_obwieszczenia1.pdf/9ca6bf0c-bff3-5a70-149d-bad3c3528d17 (10.7.2018).
13. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn D, Fradet Y, Lee J-L. (2017) Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 376:1015–1026.
14. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, Baron A, Necchi A, Bedke J, Plimack ER, Vaena D, Grimm M-O, Bracarda S, Arranz JÁ, Pal S, Ohyama C, Sacci A, Qu X, i in. (2017) Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 18(3):312–322.
15. Powles T, Durán I, van der Heijden MS, Loriot Y, Vogelzang NJ, De Giorgi U, Oudard S, Retz MM, Castellano D, Bamias A, Fléchon A, Gravis G, Hussain S, Takano T, Leng N, i in. (2018) Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet* 391(10122):748–757.
16. Gajewski P. *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych.* Kraków.
17. (2008) Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD10. Dostęp: https://www.csioz.gov.pl/fileadmin/user_upload/Wytyczne/statystyka/icd10tomi_56a8f5a554a18.pdf (18.7.2018).
18. Miyazaki J, Nishiyama H. (2017) Epidemiology of urothelial carcinoma. *Int. J. Urol.* 24(10):730–734.
19. Wang S-M, Lai M-N, Chen P-C, Pu Y-S, Lai M-K, Hwang J-S, Wang J-D. (2014) Increased upper and lower tract urothelial carcinoma in patients with end-stage renal disease: a nationwide cohort study in Taiwan during 1997–2008. *BioMed Res. Int.* 2014:1–9.
20. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. (2016) Cancer statistics, 2016. *CA. Cancer J. Clin.* 66(1):7–30.
21. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. Online analysis. Dostęp: <http://globocan.iarc.fr/Pages/online.aspx> (17.7.2018).
22. SEER. (2018) Cancer Stat Facts: bladder cancer. Dostęp: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html> (17.7.2018).

23. Daneshmand S. (2018) Epidemiology and risk factors of urothelial (transitional) carcinoma of the bladder. Dostęp: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-risk-factors-of-urothelial-transitional-cell-carcinoma-of-the-bladder> (16.7.2018).
 24. RARECARENet: Information Network on rare cancers. Dostęp: <http://www.rarecarenet.eu/> (30.7.2018).
 25. Marcos-Gragera R, Mallone S, Kiemeny LA, Vilardell L, Malats N, Allory Y, Sant M, Hackl M, Zielonke N, Oberaigner W, Van Eycken E, Henau K, Valerianova Z, Dimitrova N, Sekerija M, i in. (2015) Urinary tract cancer survival in Europe 1999–2007: Results of the population-based study EUROCARE-5. *Eur. J. Cancer* 51(15):2217–2230.
 26. Visser O, Adolfsson J, Rossi S, Verne J, Gatta G, Maffezzini M, Franks KN. (2012) Incidence and survival of rare urogenital cancers in Europe. *Eur. J. Cancer* 48(4):456–464.
 27. AOTMIT. (2018) Odpowiedź AOTMiT w sprawie wniosku o udostępnienie informacji publicznej dotyczącej zlecenia Ministra Zdrowia w sprawie wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo.
 28. Więckowska B. (2015) Proces leczenia w Polsce – analizy i modele Tom I: Onkologia. Dostęp: <http://www.mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/sites/4/2016/02/onkologiapl20150210.pdf> (16.8.2018).
 29. Leal J, Luengo-Fernandez R, Sullivan R, Witjes JA. (2016) Economic burden of bladder cancer across the European Union. *Eur. Urol.* 69(3):438–447.
-
31. Burger M, Catto J, Dalbagni G, Grossman H, Herr H. (2013) Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur. Urol.* 62:234–241.
 32. Richie J, Kantoff P. Malignancies of the renal pelvis and ureter. Dostęp: <https://www.uptodate.com/contents/malignancies-of-the-renal-pelvis-and-ureter> (18.7.2018).
 33. Colin P, Koenig P, Ouzzane A, Berthon N, Villers A, Biserte J, Rouprêt M. (2009) Environmental factors involved in carcinogenesis of urothelial cell carcinomas of the upper urinary tract. *BJU Int.* 104(10):1436–1440.
 34. (2018) Wytyczne EAU. Upper urinary tract urothelial cell carcinoma. Dostęp: <http://uroweb.org/guideline/upper-urinary-tract-urothelial-cell-carcinoma/> (16.7.2018).
 35. (2018) Wytyczne EAU. Primary urethral carcinoma. Dostęp: <http://uroweb.org/guideline/primary-urethral-carcinoma/> (16.7.2018).
 36. Knowles MA. (2008) Molecular pathogenesis of bladder cancer. *Int. J. Clin. Oncol.* 13:287–297.
 37. Lokeshwar VB, Merseburger AS, Hautmann SH. *Bladder Tumors: Molecular Aspects and Clinical Management.* 2011.
 38. Wojcik E, Pambuccian S. Pathogenesis of urothelial carcinoma *Paris Syst. Report. Urin. Cytol.* 2016.
 39. Hussain T, Akhtar M. (2013) Molecular basis of urinary bladder cancer. *Adv. Anat. Pathol.* 20(1):53–60.
 40. Sanli O, Dobruch J, Knowles MA, Burger M, Alemozaffar M, Nielsen ME, Lotan Y. (2017) Bladder cancer. *Nat. Rev. Dis. Primer* 3:17022.
 41. (2018) Wytyczne EAU. Non-muscle-invasive bladder cancer. Dostęp: <http://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/> (16.7.2018).
 42. (2018) Wytyczne EAU. Muscle-invasive and metastatic bladder cancer. Dostęp: <http://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/> (16.7.2018).
 43. Jabłonowski Z. (2013) Rak pęcherza moczowego – epidemiologia, diagnostyka i leczenie w XXI wieku. *Folia Medica Lodz.* 40(1):31–52.
 44. Poletajew S. (2012) Ocena stopnia zaawansowania raka pęcherza moczowego. *Przegląd Urol.* (3):73.
 45. (2016) Evolving Paradigms In Bladder Cancer: Introduction. Dostęp: <https://www.targetedonc.com/publications/evolving-paradigms/2016/evolving-paradigms-bladder-cancer/evolving-paradigms-in-bladder-cancer-introduction?p=2> (25.7.2018).
 46. Brierley J. *IICC TNM Classification of malignant tumours. 8th Edition.* 2016.
 47. Babjuk M, Bohle A, Burger M, Capoun O, Cohen D. (2017) EAU Guidelines on non-muscle invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2016. *Eur. Urol.* 71:447–461.
 48. Krajowy Rejestr Nowotworów Rak pęcherza moczowego. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/nawotwory-pecherza-moczowego/> (18.7.2018).
 49. Krajowy Rejestr Nowotworów Nowotwory moczowodów. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/nawotwory-moczowodow/> (18.7.2018).
 50. Krajowy Rejestr Nowotworów - Cewka moczowa. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/nawotwory-cewki-moczowej/> (18.7.2018).
 51. Lughezzani G, Burger M, Margulis V, Matin SF, Novara G. (2012) Prognostic Factors in Upper Urinary Tract Urothelial Carcinomas: a comprehensive review of the current literature. *Eur. Urol.* 62:100–114.
 52. Kucuk U, Pala EE, Cakir E, Sezer O, Bayol U. (2015) Clinical, demographic and histopathological prognostic factors for urothelial carcinoma of the bladder. *Cent. Eur. J. Urol.* 68:30–36.

53. Solomon JP, Hansel DE. (2015) Prognostic factors in urothelial carcinoma of the bladder: histologic and molecular correlates. *Adv. Anat. Pathol.* 22(2):102–112.
54. van Rhijn BWG, Catto J, Goebell PJ, Knuchel R, Shariat SF. (2014) Molecular markers for urothelial bladder cancer prognosis: toward implementation in clinical practice. *Urol. Oncol. Semin. Orig. Investig.*
55. Chromecki TF, Bensalah K, Remzi M, Vorhoest G, Cha EK. (2011) Prognostic factors for upper urinary tract urothelial carcinoma. *Nat. Rev. Urol.* 8:440–447.
56. Roupret M, Babjuk M, Comperat E, Zigeuner R, Sylvester RJ. (2018) European Association of Urology guidelines on upper urinary tract urothelial carcinoma: 2017 update. *Eur. Urol.* 73:111–122.
57. Survival rates for bladder cancer by stage. Dostęp: <https://www.cancer.org/cancer/bladder-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html> (26.7.2018).
58. SEER Training Website Kidney and urethra cancer. Dostęp: <https://training.seer.cancer.gov/kidney/intro/survival.html> (26.7.2018).
59. Charlesworth PJS, Gray RHR, Blick C, Kilbey N, Protheroe A. (2012) Early recurrence of non-muscle invasive bladder cancer as a clinical marker of a poor prognosis and cancer-specific survival. *Br. J. Med. Surg. Urol.* 5(6):284–288.
60. Szczepionka BCG do immunoterapii (dopęcherzowa). Dostęp: https://bazalekow.mp.pl/leki/doctor_subst.html?id=749 (30.7.2018).
61. Ross M. (2018) Urethral cancer. Dostęp: <https://www.uptodate.com/contents/urethral-cancer> (30.7.2018).
62. Bellmunt J. (2018) Wytyczne UpToDate. Treatment of metastatic urothelial cancer of the bladder and urinary tract. Dostęp: <https://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm608253.htm> (6.7.2018).
63. Poletajew S. (2018) Chemioterapia drugiego rzutu u pacjentów z zaawansowanym i przerzutowym rakiem urotelialnym pęcherza moczowego. *Przegląd Urol.* 4(98):46–48.
64. Krawczyk P, Wojas-Krawczyk P. (2015) Przeciwciała monoklonalne przeciw immunologicznym punktom kontroli w leczeniu chorych na nowotwory. *Onkol. W Praktyce Klin.* 11(2):76–86.
65. Medscape. New targeted therapies in melanoma - pembrolizumab.
66. (2017) Wytyczne NCCN Bladder Cancer, Version 5.2017.
67. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, i in. (2009) New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer* 45(2):228–247.
68. Tirkes T, Hollar MA, Tann M, Kohli MD, Akisik F, Sandrasegaran K. (2013) Response criteria in oncologic imaging: review of traditional and new criteria. *RadioGraphics* 33(5):1323–1341.
69. (2013) Good Clinical Practice. Zdarzenie niepożądane i działanie niepożądane. Dostęp: <http://www.oil.org.pl/xml/nil/gazeta/numery/n2003/n200311/n20031116> (31.7.2018).
70. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0. Dostęp: https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf.
71. Driscoll JJ, Rixe O. (2009) Overall survival: still the gold standard: why overall survival remains the definitive end point in cancer clinical trials. *Cancer J.* 15(5):401–405.
72. Abdel-Rahman O. (2018) Surrogate end points for overall survival in trials of PD-(L)1 inhibitors for urinary cancers: a systematic review. *Immunotherapy* 10(2):139–148.
73. Chiou VL, Burotto M. (2015) Pseudoprogression and immune-related response in solid tumors. *J. Clin. Oncol.* 33(31):3541–3543.
74. Duchnowska R. (2017) Pseudoprogression during immunotherapy of cancers. *Oncol Clin Pr.* 13(2):57–60.
75. (2013) Wytyczne AHS. Muscle invasive and locally advanced/metastatic bladder cancer. Dostęp: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gu002-bladder.pdf> (6.7.2018).
76. (2013) Wytyczne AHS. Nonmuscle invasive bladder cancer. Dostęp: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gu009-noninvasive-bladder.pdf> (6.7.2018).
77. (2013) Wytyczne AHS. Upper tract urothelial tumors. Dostęp: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gu008-upper-tract.pdf> (6.7.2018).
78. Milowsky MI, Rumble RB, Booth CM, Gilligan T, Eapen LJ, Hauke RJ, Boumansour P, Lee CT. (2016) Wytyczne ASCO. 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(16):1945–1952.
79. Bellmunt J, Orsola A, Leow JJ, Wiegel T, De Santis M, Horwich A, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. (2014) Wytyczne ESMO. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 25(suppl 3):iii40–iii48.

80. (2015) Wytyczne NICE. Bladder cancer: diagnosis and management. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng2/resources/bladder-cancer-diagnosis-and-management-pdf-51036766405> (6.7.2018).
81. HealthQuest sp. z o. o. Sp. K. (2017) Analiza problemu decyzyjnego. Niwolumab (Opdivo) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/014/AW/14_AW_4331_2_2018_Opdivo_mUC_APD.pdf (1.8.2018).
82. AOTMiT. (2018) Analiza Weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leków Opdivo (niwolumab) we wskazaniu : Leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii i zawierającej pochodne platyny Analiza weryfikacyjna. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/014/AWA/14_AWA_4331_2_2018_Opdivo_mUC.pdf.
83. Żołnierek J. (2018) Uwagi do Analizy Weryfikacyjnej. Wnioski o objęcie refundacją leku Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego: "leczenie raka urotelialnego z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10: C65, C66, C67, C68). Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/014/UW/14_UW_01_Zolnierek.pdf (1.8.2018).
84. ChPL Camitotic (docetaksel). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=25477> (10.7.2018).
85. ChPL Docetaxel Accord (docetaksel). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002539/WC500128368.pdf (10.7.2018).
86. ChPL Docetaxel Amring (docetaksel). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=33377> (10.7.2018).
87. ChPL Docetaxel AqVida (docetaksel). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=33637> (10.7.2018).
88. ChPL Docetaxel-Ebewe (docetaksel). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=3266> (10.7.2018).
89. ChPL Docetaxel Kabi (docetaxelum). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002325/WC500128838.pdf (10.7.2018).
90. ChPL Docetaxel Lek (docetaksel). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=3266> (10.7.2018).
91. ChPL Docetaxel Teva (docetaksel). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001107/WC500073419.pdf (10.7.2018).
92. ChPL Docetaxel Winthrop (docetaksel). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000808/WC500036788.pdf (10.7.2018).
93. ChPL Taxespira (docetaksel). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003925/WC500193691.pdf (10.7.218)n.e.
94. ChPL Taxotere (docetaksel). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000073/WC500035264.pdf (10.7.218)n.e.
95. ChPL Tolnexa (docetaksel). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=29911> (10.7.2018).
96. ChPL Paclimedac (paklitaksel). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=21252> (10.7.218)n.e.
97. ChPL Paclitaxel-Ebewe (paklitaksel). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=17364> (10.7.2018).
98. ChPL Paclitaxel Kabi (paklitaksel). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=24962> (10.7.2018).
99. ChPL Paclitaxelum Accord (paklitaksel). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=24022> (10.7.2018).
100. ChPL Sindaxel (paklitaksel). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=11189> (10.7.2018).
101. ChPL Gemcit (gemcytabina). Dostęp: http://chpl.com.pl/data_files/2010-08-26_23.08.2010_Gemcit_SPC.pdf (10.7.2018).
102. ChPL Gemcitabinum Accord (gemcytabina). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=27850> (10.7.2018).
103. ChPL Gemsol (gemcytabina). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=24896> (10.7.2018).
104. ChPL Bavencio (avelumab). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004338/WC500236647.pdf (17.7.2018).

105. ChPL Pemetrexed Fresenius Kabi (pemetreksed). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003895/WC500211001.pdf (17.7.2018).
106. ChPL Pemetrexed Sandoz (pemetreksed). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004011/WC500194770.pdf (17.7.2018).
107. ChPL Pemetrexed Accord (pemetreksed). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004072/WC500200624.pdf (17.7.2018).
108. ChPL Pemetrexed Glenmark (pemetreksed). Dostęp: https://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/Charakterystyka-Pemetrexed_Glenmark.pdf (17.7.2018).
109. ChPL Pemetreksed Adamed (pemetreksed). Dostęp: <https://www.leki-informacje.pl/content/pemetreksed-adamed> (17.7.2018).
110. ChPL Pemetrexed Zentiva (pemetreksed). Dostęp: <https://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/Charakterystyka-PemetrexedZentiva.pdf> (17.7.2018).
111. ChPL Javlor (winflunina). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000983/WC500039604.pdf (17.7.2018).
112. ChPL Halaven (erebulina). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000983/WC500039604.pdf (17.7.2018).
113. ChPL Pemetrexed Alvogen (pemetreksed). Dostęp: https://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/Charakterystyka-20160211000000-299_D-20160324000711.pdf (17.7.2018).
114. ChPL Docetaxel Hospira (docetaksel). Dostęp: <http://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=22850> (20.7.2018).
115. ChPL Gemcitabine medac (gemcytabina). Dostęp: <https://www.leki-informacje.pl/content/gemcitabine-medac> (20.7.2018).
116. ChPL Gemcitabine SUN (gemcytabina). Dostęp: <https://www.leki-informacje.pl/content/gemcitabine-sun> (20.7.2018).
117. ChPL Gemcitabine Kabi (gemcytabina). Dostęp: <http://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=32977> (20.7.2018).
118. ChPL Gemcitabine Actavis (gemcytabina). Dostęp: <http://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=26651> (20.7.2018).
119. ChPL Alimta (pemetreksed). Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170206136998/anx_136998_pl.pdf (20.7.2018).
120. ChPL Armisarte (pemetreksed). Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170216137129/anx_137129_pl.pdf (20.7.2018).
121. ChPL Ciambra (pemetreksed). Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180115139895/anx_139895_pl.pdf (24.7.2018).
122. ChPL Gemliquide (gemcytabina). Dostęp: http://chpl.com.pl/data_files/2012-12-21_2012-12-04_Gemliquid_SPC.pdf (24.7.2018).
123. ChPL Pemetreksed SUN (pemetreksed). Dostęp: <http://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=36371> (20.7.2018).
124. ChPL Pemetrexed Actavis (pemetreksed). Dostęp: <http://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=32959> (20.7.2018).
125. ChPL Pemetrexed Generics (pemetreksed). Dostęp: <http://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=36665> (20.7.2018).
126. ChPL Pemetrexed Lilly (pemetreksed). Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150914132782/anx_132782_pl.pdf (20.7.2018).
127. ChPL Pemetrexed medac (pemetreksed). Dostęp: <http://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=36202> (20.7.2018).
128. ChPL Pemetrexed Mylan (pemetreksed). Dostęp: <http://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=36583> (20.7.2018).
129. ChPL Pemetrexed PharmaSwiss (pemetreksed). Dostęp: <http://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=33244> (20.7.2018).
130. ChPL Pemetrexed Sigillata (pemetreksed). Dostęp: <http://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=32994> (20.7.2018).
131. ChPL Pemetrexed STADA (pemetreksed). Dostęp: <http://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=35961> (20.7.2018).
132. ChPL Pemetrexed Hospira (pemetreksed). Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20151120133308/anx_133308_pl.pdf (20.7.2018).

133. ChPL Pemetrexed Hospira UK Limited. (pemetreksed). Dostęp: <https://www.leki-informacje.pl/content/pemetrexed-hospira-uk-limited> (20.7.2018).
134. ChPL Tridix (pemetreksed). Dostęp: <http://pub.rejstrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=35829> (20.7.2018).
135. NICE. (2018) Rekomendacja NICE w sprawie finansowania preparatu Keytruda (pembrolizumab). Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta519/resources/pembrolizumab-for-treating-locally-advanced-or-metastatic-urothelial-carcinoma-after-platinum-containing-chemotherapy-pdf-82606788406213> (4.7.2018).
136. SMC. (2018) Rekomendacja SMC w sprawie finansowania preparatu Keytruda (pembrolizumab). Dostęp: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3121/pembrolizumab_keytruda_final_jan_2018_for_website.pdf (4.7.2018).
137. HAS. (2018) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania preparatu Keytruda (pembrolizumab). Dostęp: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16530_KEYTRUDA_carcinome_urothelial_PIC_EI_Avis3_CT16530.pdf (7.4.2018).
138. CADTH. Rekomendacja CADTH w sprawie finansowania preparatu Keytruda (pembrolizumab). Dostęp: https://cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_pembrolizumab_keytruda_muc_fn_rec.pdf (2.3.2018).
139. (2017) Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania preparatu Keytruda (pembrolizumab). Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2017-11/first-time-decisions-not-to-recommend-11-2017-v2.pdf> (7.4.2018).
140. Ustawa z dnia 25 maja 2017 r. o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz niektórych innych ustaw. Dostęp: dziennikustaw.gov.pl/du/2017/1200/D2017000120001.pdf (11.6.2018).
141. AOTMiT. (2018) Opinia nr 12/2018 z dnia 28 marca 2018 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji 50 mg, we wskazaniu: nowotwór złośliwy pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD10: C67.8) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/049/REK/Rdtl_12_2018_Keytruda.pdf (4.7.2018).
142. AOTMiT. (2018) Opinia Rady Przejrzystości nr 66/2018 z dnia 26 marca 2018 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: nowotwór złośliwy pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD10: C67.8). Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/049/ORP/U_12_93_180326_opinia_66_KEYTRUDA_RDT_L.pdf (16.7.2018).
144. Akaza H, Naito S, Usami M, Miki T, Miyanaga N, Taniai H. (2007) Efficacy and safety of gemcitabine monotherapy in patients with transitional cell carcinoma after cisplatin-containing therapy: a Japanese experience. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 37(3):201–206.
145. Albers P, Siener R, Hartlein M, Fallahi M, Haeutle D, Perabo F, Steiner G, Blatter J, Muller S. (2002) Gemcitabine monotherapy as second-line treatment in cisplatin- refractory transitional cell carcinoma – prognostic factors for response and improvement of quality of life. *Onkologie* 25:47–52.
146. Gebbia V, Testa A, Borsellino N, Mauceri G, Varvara F, Tirrito M, Fallica G. (1999) Single agent 2',2'-difluorodeoxycytidine in the treatment of metastatic urothelial carcinoma: a phase II study. *Clin. Ther.* 150:11–15.
147. Lorusso V, Pollera C, Antimi M, Luporini G, Gridelli C, Frassinetti G, Oliva C, Pacini M, De Lena M. (1998) A phase II study of gemcitabine in patients with transitional cell carcinoma of the urinary tract previously treated with platinum. *Eur. J. Cancer* 34(8):1208–1212.
148. Pollera C, Ceribelli A, Crecco M, Calabresi M. (1994) Weekly gemcitabine in advanced bladder cancer: A preliminary report from a phase I study. *Ann. Oncol.* 5(182–184):.
149. Soga N, Kise H, Arima K, Sugimura Y. (2010) Third-line gemcitabine monotherapy for platinum-resistant advanced urothelial cancer. *Int. J. Clin. Oncol.* 15(4):376–381.
150. Rozporządzenie Ministra Zdrowia 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. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2012/Rozporzadzenie_MZ_minimalne_wymagania_03042012_pol.pdf.
151. Wytyczne AOTM 2016. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf.
152. Dziennik Urzędowy Unii Europejskiej. Zestawienie decyzji Unii Europejskiej w sprawie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych w okresie od dnia 1 lipca 2017 r. do dnia 31 sierpnia 2017 r. Dostęp: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/TXT/PDF/?uri=OJ:C:2017:328:FULL&from=EN> (10.10.2018).

153. EMA. (2017) Keytruda (pembrolizumab). Summary of opinion (post authorisation). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/003820/WC500231699.pdf (17.8.2018).

11. Spis tabel, wykresów i rysunków

11.1. Spis tabel

Tabela 1.	Dane epidemiologiczne dotyczące raka urotelialnego w zależności od lokalizacji nowotworu w Europie na podstawie danych z RARECARE [24].....	12
Tabela 2.	Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg kodów ICD-10: C65–68 na podstawie danych NFZ [27].....	16
Tabela 3.	Zapadalność i chorobowość w nowotworach urotelialnych w Polsce w zależności od lokalizacji nowotworu na podstawie danych z RARECARE [24].....	16
Tabela 4.	Dane epidemiologiczne dla zapadalności na nowotwory złośliwe układu moczowego na podstawie danych KRN 2015 [3].....	17
Tabela 5.	Dane epidemiologiczne dla umieralności na nowotwory złośliwe układu moczowego na podstawie danych KRN 2015 [3].....	18
Tabela 6.	Czynniki ryzyka rozwoju raka urotelialnego [23, 31–35].....	20
Tabela 7.	Badania wykorzystywane w diagnostyce raka urotelialnego [34, 35, 41, 42].....	23
Tabela 8.	Ogólna klasyfikacja TNM w rakach urotelialnych [46].....	24
Tabela 9.	Porównanie klasyfikacji zróżnicowania histologicznego nowotworów urotelialnych wg WHO z 1973 r. i 2004 r. [47].....	25
Tabela 10.	Niekorzystne czynniki rokownicze w raku urotelialnym [34, 41, 42, 51–56].....	27
Tabela 11.	5-letnie przeżycie u pacjentów z nowotworem pęcherza moczowego w zależności od stadium zaawansowania [57].....	27
Tabela 12.	5-letnie przeżycie u pacjentów z nowotworem miedniczki nerkowej w zależności od stadium zaawansowania [58].....	28
Tabela 13.	Ocena stanu zmian nowotworowych wg kryteriów RECIST 1.1 [67].....	32
Tabela 14.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej.....	35
Tabela 15.	Podsumowanie dotyczące rekomendowanych przez wytyczne opcji terapeutycznych dla leczenia raka urotelialnego w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami [2, 42, 62, 66, 75, 79, 80].....	38
Tabela 16.	Podsumowanie aktualnej praktyki klinicznej w Polsce.....	41
Tabela 17.	Status rejestracyjny i refundacyjny preparatów wykorzystywanych w Polsce w leczeniu raka urotelialnego [9–12, 84–134].....	43
Tabela 18.	Rekomendacje agencji HTA w sprawie finansowania pembrolizumabu w leczeniu zaawansowanego raka urotelialnego.....	48
Tabela 19.	Proponowany program lekowy „Leczenie raka urotelialnego pembrolizumabem (ICD-10: C65, C66, C67, C68).....	50
Tabela 20.	Kryteria włączenia badań do wstępnej analizy klinicznej.....	52
Tabela 21.	Zestawienie badań zidentyfikowanych w ramach wstępnej analizy klinicznej.....	53
Tabela 22.	Charakterystyka badań uwzględnionych w ramach wstępnej analizy klinicznej w zakresie metodyki.....	56
Tabela 23.	Charakterystyka badań uwzględnionych w ramach wstępnej analizy klinicznej w zakresie charakterystyki wyjściowej populacji.....	56
Tabela 24.	Najważniejsze wyniki badań klinicznych uwzględnionych we wstępnej analizie klinicznej.....	57
Tabela 25.	Podsumowanie wyboru komparatorów w ramach analiz HTA.....	60
Tabela 26.	Częstość działań niepożądanych podczas leczenia pembrolizumabem (Keytruda®) [1].....	62
Tabela 27.	Częstość działań niepożądanych podczas leczenia docetakselem [84–95].....	64
Tabela 28.	Status rejestracyjny produktów leczniczych zawierających docetaksel [84–95].....	64
Tabela 29.	Częstość działań niepożądanych podczas leczenia paklitakselem [96–100].....	66
Tabela 30.	Status rejestracyjny produktów leczniczych zawierających paklitaksel [96–100].....	66
Tabela 31.	Klasyfikacja TNM – stopień zaawansowania raka miedniczki nerkowej (C65) i moczowodu (C66) [34, 46].....	78

Tabela 32.	Klasyfikacja TNM – stopień zaawansowania raka cewki moczowej (C68) [35, 46].	78
Tabela 33.	Klasyfikacja TNM – stopień zaawansowania raka pęcherza moczowego (C67) [41, 42, 46].	79
Tabela 34.	Leki refundowane w ramach katalogu chemioterapii (WLR C) w nowotworze złośliwym miedniczki nerkowej (ICD-10: C65) [12].	81
Tabela 35.	Leki refundowane w ramach katalogu chemioterapii (WLR C) w nowotworze złośliwym moczowodu (ICD-10: C66) [12].	81
Tabela 36.	Leki refundowane w ramach katalogu chemioterapii (WLR C) w nowotworze złośliwym pęcherza moczowego (ICD-10: C67) [12].	82
Tabela 37.	Leki refundowane w ramach katalogu chemioterapii (WLR C) w r nowotworze złośliwym innych i nieokreślonych narządów moczowych (ICD-10: C68) [12].	82
Tabela 38.	Wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez Pubmed).	84
Tabela 39.	Wyniki wyszukiwania w bazie Embase.	84
Tabela 40.	Wyniki wyszukiwania w bazie CENTRAL (przez The Cochrane Library).	85
Tabela 41.	Badania wykluczone ze wstępnej analizy klinicznej.	88

11.2. Spis wykresów

Wykres 1.	Rozpowszechnienie raka pęcherza moczowego w zależności od stadium zaawansowania.	12
Wykres 2.	Standaryzowany wiekiem współczynnik zapadalności na raka pęcherza moczowego na 100 tys. mieszkańców w zależności od lokalizacji i płci (dane GLOBOCAN 2012) [21].	13
Wykres 3.	Standaryzowany wiekiem współczynnik umieralności na raka pęcherza moczowego na 100 tys. mieszkańców w zależności od lokalizacji i płci (dane GLOBOCAN 2012) [21].	14
Wykres 4.	5-letnie przeżycie pacjentów z rakiem pęcherza w zależności od zaawansowania nowotworu [22].	15
Wykres 5.	Chorobowość raka pęcherza wg płci w 5-letnim oknie czasowym (dane GLOBOCAN 2012) [21].	16
Wykres 6.	Procentowy udział kosztów dla budżetu Polski związanych z rakiem pęcherza moczowego w tys. euro (na podstawie Leal 2016) [29].	19
Wykres 7.	10-letnie przeżycie pacjentów z rakiem pęcherza moczowego w zależności od stopnia naciekania nowotworu i ryzyka nawrotu [59].	28

11.3. Spis rysunków

Rysunek 1.	Model patogenezy raka urotelialnego na przykładzie raka pęcherza [37, 40].	22
Rysunek 2.	Podział raka urotelialnego w zależności od stopnia naciekania nowotworu wg kryteriów WHI 1973 i 2004 na przykładzie pęcherza moczowego [45].	25
Rysunek 3.	Schemat działania pembrolizumabu na podstawie [65].	31
Rysunek 4.	Schemat selekcji badań w zakresie RCT zgodnie z PRISMA.	87

Aneks A. Klasyfikacje TNM w zależności od lokalizacji raka urotelialnego

Tabela 31.
Klasyfikacja TNM – stopień zaawansowania raka miedniczki nerkowej (C65) i moczowodu (C66) [34, 46].

Klasyfikacja TNM raka miedniczki nerkowej i moczowodu					
Guz pierwotny – cecha T					
Tx	Brak możliwości oceny guza pierwotnego				
T0	Brak pierwotnego guza				
Ta	Nienaciekający rak brodawkowaty				
Tis	Rak nienaciekający (<i>in situ</i>):				
T1	Guz nacieka tkankę łączną znajdującą się pod nabłonkiem				
T2	Guz nacieka warstwę mięśniową właściwą				
T3	Guz nacieka poza warstwę mięśniową do tłuszczu okołomiedniczkowego (miedniczka nerkowa) Guz nacieka poza warstwę mięśniową do tłuszczu okołomoczowodowego (moczowód)				
T4	Guz nacieka na inne narządy lub poprzez nerkę do torebki tłuszczowej nerki				
Zajęcie okolicznych węzłów – cecha N					
Nx	Brak możliwości oceny okolicznych węzłów chłonnych				
N0	Brak przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych				
N1	Przerzuty w pojedynczym węźle chłonnym ≤2 cm w największym wymiarze				
N2	Przerzuty w pojedynczym węźle chłonnym >2 cm lub liczne przerzuty				
Przerzuty odległe – cecha M					
M0	Brak odległych przerzutów				
M1	Obecność odległych przerzutów				
Stopień zaawansowania klinicznego					
0a	0is	I	II	III	IV
Ta N0 M0	Tis N0 M0	T1 N0 M0	T2 N0 M0	T3 N0 M0	T4 N0 M0
					każde TN1, N2 M0
					każde T każde N M1

Tabela 32.
Klasyfikacja TNM – stopień zaawansowania raka cewki moczowej (C68) [35, 46].

Klasyfikacja TNM raka cewki moczowej	
Guz pierwotny – cecha T	
Tx	Brak możliwości oceny guza pierwotnego
T0	Brak pierwotnego guza

Klasyfikacja TNM raka cewki moczowej					
Ta	Nienaciekający rak brodawkowy (<i>papillary</i>), polipowatość lub rak brodawkowy (<i>verrucous</i>)				
Tis	Rak nienaciekający (<i>in situ</i>):				
T1	Guz nacieka tkankę łączną znajdującą się pod nabłonkiem				
T2	Guz nacieka na dowolną z wymienionych struktur: ciało gąbczaste prącia, gruczoł krokowy, mięsień okołocewkowy				
T3	Guz nacieka na którekolwiek z: ciało jamiste prącia, poza torebką gruczołu krokowego, przednia ściana pochwy, szyja pęcherza moczowego				
T4	Guz nacieka na inne sąsiadujące narządy (pęcherz moczowy)				
Zajęcie okolicznych węzłów – cecha N					
Nx	Brak możliwości oceny okolicznych węzłów chłonnych				
N0	Brak przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych				
N1	Przerzuty w pojedynczym węźle chłonnym				
N2	Przerzuty w kilku węzłach chłonnych				
Przerzuty odległe – cecha M					
M0	Brak odległych przerzutów				
M1	Obecność odległych przerzutów				
Stopień zaawansowania klinicznego					
Oa	Ois	I	II	III	IV
				T1, T2 N1 M0	T4 N0, N1 M0
Ta N0 M0	Tis N0 M0	T1 N0 M0	T2 N0 M0	T3 N0, N1 M0	każde T N2 M0
					każde T każde N M1

Tabela 33.
Klasyfikacja TNM – stopień zaawansowania raka pęcherza moczowego (C67) [41, 42, 46].

Klasyfikacja TNM raka pęcherza moczowego	
Guz pierwotny – cecha T	
Tx	Brak możliwości oceny guza pierwotnego
T0	Brak pierwotnego guza
Ta	Nienaciekający rak brodawkowy
Tis	Rak nienaciekający (<i>in situ</i>): „płaski guz” (<i>flat tumor</i>)
T1	Guz nacieka tkankę łączną znajdującą się pod nabłonkiem
T2	Guz nacieka na warstwę mięśniową właściwą
T2a	Guz nacieka powierzchowniowo na warstwę mięśniową (wewnętrzna połowę)
T2b	Guz nacieka głęboko na warstwę mięśniową (zewnątrzna połowę)
T3	Guz nacieka na tkankę okołopęcherzową
T3a	Naciekanie ma charakter m kroskopowy
T3b	Naciekanie ma charakter makroskopowy (poza pęcherzem)

Klasyfikacja TNM raka pęcherza moczowego							
T4	Guza nacieka na dowolną z wymienionych struktur: gruczoł krokowy, pęcherzyki nasienne, macicę, pochwę, ścianę miednicy, ścianę jamy brzusznej						
T4a	Guz nacieka na gruczoł krokowy, pęcherzyki nasienne, macicę, pochwę						
T4b	Guza nacieka na ścianę miednicy lub ścianę jamy brzusznej						
Zajęcie okolicznych węzłów – cecha N							
Nx	Brak możliwości oceny regionalnych węzłów chłonnych						
N0	Brak przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych						
N1	Przerzuty w pojedynczym regionalnym węźle chłonnym w obrębie miednicy mniejszej (węzeł chłonny biodrowy wewnętrzny, zasłonowy, biodrowy zewnętrzny lub przedkrzyżowy)						
N2	Liczne przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych w obrębie miednicy mniejszej (węzeł chłonny biodrowy wewnętrzny, zasłonowy, biodrowy zewnętrzny lub przedkrzyżowy)						
N3	Przerzuty w węźle chłonnym biodrowym wspólnym						
Przerzuty odległe – cecha M							
M0	Brak odległych przerzutów						
M1a	Przerzuty do węzłów chłonnych inne niż okoliczne						
M1b	Inne odległe przerzuty						
Stopień zaawansowania klinicznego							
0a	0is	I	II	IIIA	IIIB	IVA	IVB
Ta N0 M0	Tis N0 M0	T1 N0 M0	T2a, T2b N0 M0	T3a, T3b, T4a N0 M0 T1, T2, T3, T4a N1 M0	T1, T2, T3, T4a N2, N3 M0	T4b N0 M0 każde T każde N M1a	każde T każde N M1b

Aneks B. Leki refundowane w ramach katalogu chemioterapii w nowotworach złośliwych układu moczowego (ICD-10: C65-68)

Tabela 34.
Leki refundowane w ramach katalogu chemioterapii (WLR C) w nowotworze złośliwym miedniczki nerkowej (ICD-10: C65) [12]

Lek	Produkt leczniczy	Poziom odpłatności
Cisplatyna	Cisplatin Teva [®] , Cisplatin-Ebewe [®] , Cisplatinum Accord [®]	Bezpłatnie (WLR C: załącznik k C.11.)
Cyklofosfamid	Endoxan [®]	Bezpłatnie (WLR C: załącznik k C.13.)
Dakarbazyne	Detimedac [®]	Bezpłatnie (WLR C: załącznik k C.16.)
Doksorubicyna	Adriblastina PFS [®] , Doxorubicin – Ebewe [®] , Doxorubicin medac [®] , Doxorubicinum Accord [®]	Bezpłatnie (WLR C: załącznik k C.20.)
Etopozyd	Etoposid – Ebewe [®] , Etoposid Actavis [®] , Etopozyd Accord [®]	Bezpłatnie (WLR C: załącznik k C.24.)
Gemcytabina	Gemcit [®] , Gemcitabinum Accord [®] , Gemsol [®]	Bezpłatnie (WLR C: załącznik k C.28.)
Ifosfamid	Holoxan [®]	Bezpłatnie (WLR C: załącznik k C.31.)
Karboplatyna	Carbomedac [®] , Carboplatin – Ebewe [®] , Carboplatin Accord [®] , Carboplatin Pfizer [®]	Bezpłatnie (WLR C: załącznik k C. 6.)
Temozolomid	Temozolomide Accord [®] , Temozolomide Fair-Med. [®] , Temozolomide Glenmark [®] , Temodal [®] , Temostad [®]	Bezpłatnie (WLR C: załącznik k C.64.)
Winblastyna	Vinblastin-Richter [®]	Bezpłatnie (WLR C: załącznik k C.60.)
Winkrystyna	Vincristine Teva [®] , Vincristin-Richter [®]	Bezpłatnie (WLR C: załącznik k C.61.)
Winorelbina	Navelbine [®] , Navirel [®] , Neocitec [®] , Vinorelbine Accord [®]	Bezpłatnie (WLR C: załącznik k C.63.)

STAN NA DZIEŃ: 24 lipca 2018 r.

Tabela 35.
Leki refundowane w ramach katalogu chemioterapii (WLR C) w nowotworze złośliwym moczowodu (ICD-10: C66) [12]

Lek	Produkt leczniczy	Poziom odpłatności
Cisplatyna	Cisplatin Teva [®] , Cisplatin-Ebewe [®] , Cisplatinum Accord [®]	Bezpłatnie (WLR C: załącznik k C.11.)
Cyklofosfamid	Endoxan [®]	Bezpłatnie (WLR C: załącznik k C.13.)
Dakarbazyne	Detimedac [®]	Bezpłatnie (WLR C: załącznik k C.16.)
Doksorubicyna	Adriblastina PFS [®] , Doxorubicin – Ebewe [®] , Doxorubicin medac [®] , Doxorubicinum Accord [®]	Bezpłatnie (WLR C: załącznik k C.20.)
Etopozyd	Etoposid – Ebewe [®] , Etoposid Actavis [®] , Etopozyd Accord [®]	Bezpłatnie (WLR C: załącznik k C.24.)
Ifosfamid	Holoxan [®]	Bezpłatnie (WLR C: załącznik k C.31.)
Karboplatyna	Carbomedac [®] , Carboplatin – Ebewe [®] , Carboplatin Accord [®] , Carboplatin Pfizer [®]	Bezpłatnie (WLR C: załącznik k C.6.)
Metotreksat	Methotrexat – Ebewe [®] , Trexan [®]	Bezpłatnie (WLR C: załącznik k C.41.) ^a
Temozolomid	Temozolomide Accord [®] , Temozolomide Fair-Med. [®] , Temozolomide Glenmark [®] , Temodal [®] , Temostad [®]	Bezpłatnie (WLR C: załącznik k C.64.)

Lek	Produkt leczniczy	Poziom odpłatności
Winblastyna	Vinblastin-Richter®	Bezpłatnie (WLR C: załącznik k C.60.)
Winkrystyna	Vincristine Teva®, Vincristin-Richter®	Bezpłatnie (WLR C: załącznik k C.61.)
Winorelbina	Navelbine®, Navirel®, Neocitec®, Vinorelbine Accord®	Bezpłatnie (WLR C: załącznik k C.63.)

STAN NA DZIEŃ: 24 lipca 2018 r.

a) Methotrexat-Ebewe® i Trexan® refundowany również w nowotworach złośliwych (bezpłatnie do limitu), Methotrexat – Ebewe® również we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (ryczał).

Tabela 36.

Leki refundowane w ramach katalogu chemioterapii (WLR C) w nowotworze złośliwym pęcherza moczowego (ICD-10: C67) [12]

Lek	Produkt leczniczy	Poziom odpłatności
Cisplatyna	Cisplatin Teva®, Cisplatin-Ebewe®, Cisplatinum Accord®	Bezpłatnie (WLR C: załącznik k C.11.)
Cyklofosfamid	Endoxan®	Bezpłatnie (WLR C: załącznik k C.13.)
Dakarbazyne	Detimedac®	Bezpłatnie (WLR C: załącznik k C.16.)
Doksorubicyna	Adriblastina PFS®, Doxorubicin – Ebewe®, Doxorubicin medac®, Doxorubicinum Accord®	Bezpłatnie (WLR C: załącznik k C.20.)
Etopozyd	Etoposid – Ebewe®, Etoposid Actavis®, Etopozyd Accord®	Bezpłatnie (WLR C: załącznik k C.24.)
Gemcytabina	Gemcit®, Gemcitabinum Accord®, Gemsol®	Bezpłatnie (WLR C: załącznik k C.28.)
Ifosfamid	Holoxan®	Bezpłatnie (WLR C: załącznik k C.31.)
Irynotekan	Irinotecan-Ebewe®, Campto®, Irinotecan Accord®, Irinotecan Fresenius®, Irinotecan medac®	Bezpłatnie (WLR C: załącznik k C.35.)
Karboplatyna	Carbomedac®, Carboplatin – Ebewe®, Carboplatin Accord®, Carboplatin Pfizer®	Bezpłatnie (WLR C: załącznik k C.6.)
Metotreksat	Methotrexat – Ebewe®, Trexan® ^a	Bezpłatnie (WLR C: załącznik k C.41.)
Mitomycyna	Mitomycin Accord®, Mitomycin C Kyowa®	Bezpłatnie (WLR C: załącznik k C.42.)
Paklitaksel	Paclitaxel Kabl®, Paclitaxel-Ebewe®, Paclitaxelum Accord®, Sindaxel®	Bezpłatnie (WLR C: załącznik k C.47.)
Temozolomid	Temozolomide Accord®, Temozolomide Fair-Med.®, Temozolomide Glenmark®, Temodal®, Temostad®	Bezpłatnie (WLR C: załącznik k C.64.)
Tiotepa	Tepadina®	Bezpłatnie (WLR C: załącznik k C.55.)
Winblastyna	Vinblastin-Richter®	Bezpłatnie (WLR C: załącznik k C.60.)
Winkrystyna	Vincristine Teva®, Vincristin-Richter®	Bezpłatnie (WLR C: załącznik k C.61.)
Winorelbina	Navelbine®, Navirel®, Neocitec®, Vinorelbine Accord®	Bezpłatnie (WLR C: załącznik k C.63.)

STAN NA DZIEŃ: 24 lipca 2018 r.

a) Methotrexat-Ebewe® i Trexan® refundowany również w nowotworach złośliwych (bezpłatnie do limitu), Methotrexat – Ebewe® również we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (ryczał).

Tabela 37.

Leki refundowane w ramach katalogu chemioterapii (WLR C) w r nowotworze złośliwym innych i nieokreślonych narządów moczowych (ICD-10: C68) [12]

Lek	Produkt leczniczy	Poziom odpłatności
Cisplatyna	Cisplatin Teva®, Cisplatin-Ebewe®, Cisplatinum Accord®	Bezpłatnie (WLR C: załącznik k C.11.)
Cyklofosfamid	Endoxan®	Bezpłatnie (WLR C: załącznik k C.13.)
Dakarbazyne	Detimedac®	Bezpłatnie (WLR C: załącznik k C.16.)
Doksorubicyna	Adriblastina PFS®, Doxorubicin – Ebewe®, Doxorubicin medac®,	Bezpłatnie (WLR C: załącznik k C.20.)

Lek	Produkt leczniczy	Poziom odpłatności
Doxorubicinum Accord®		
Etopozyd	Etoposid – Ebewe®, Etoposid Actavis®, Etopozyd Accord®	Bezpłatnie (WLR C: załączn k C.24.)
Ifosfamid	Holoxan®	Bezpłatnie (WLR C: załączn k C.31.)
Karboplatyna	Carbomedac®, Carboplatin – Ebewe®, Carboplatin Accord®, Carboplatin Pfizer®	Bezpłatnie (WLR C: załączn k C.6.)
Temozolomid	Temozolomide Accord®, Temozolomide Fair-Med.®, Temozolomide Glenmark®, Temodal®, Temostad®	Bezpłatnie (WLR C: załączn k C.64.)
Winblastyna	Vinblastin-Richter®	Bezpłatnie (WLR C: załączn k C.60.)
Winkrystyna	Vincristine Teva®, Vincristin-Richter®	Bezpłatnie (WLR C: załączn k C.61.)
Winorelbina	Navelbine®, Navirel®, Neocitec®, Vinorelbine Accord®	Bezpłatnie (WLR C: załączn k C.63.)

STAN NA DZIEŃ: 24 lipca 2018 r.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

C.3. Badania wykluczone ze wstępnej analizy klinicznej

Tabela 41.
Badania wykluczone ze wstępnej analizy klinicznej

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
1.	Ecke 2009	Interwencja	Monoterapia gemcytabiną jako terapia podtrzymująca	Palliative chemotherapy with gemcitabine, paclitaxel, and cisplatin as first-line treatment following gemcitabine monotherapy for patients with transitional cell carcinoma of the urothelium.	Minerva Urol Nefrol. 2009 Mar;61(1):1-8.
2.	Öztürk 2016	Interwencja	Gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną w I linii leczenia	Comparing RECIST with EORTC criteria in metastatic bladder cancer	Journal of Cancer Research and Clinical Oncology. 2016;142:187-194
3.	NA 1999	Język	Język niemiecki	New hope with gemcitabine in advanced bladder carcinoma	Deutsche Apotheker Zeitung. 1999;139:29
4.	Retz 1998	Język	Język niemiecki	Local advanced urothelial carcinoma of the bladder	Urologe - Ausgabe B. 1998;38:337-339
5.	Retz 1999	Język	Język niemiecki	Systemic chemotherapy of urinary bladder carcinoma	Urologe - Ausgabe B. 1999;39:317-320
6.	Di Lorenzo 2015	Populacja	3 pacjentów leczonych gemcytabiną	Third-Line chemotherapy for metastatic Urothelial Cancer: A retrospective observational study	Medicine (United States). 2015;94:
7.	Laufer 2003	Populacja	Pacjenci z powierzchniowym rakiem urotelialnym	Intravesical gemcitabine therapy for superficial transitional cell carcinoma of the bladder: a phase I and pharmacokinetic study.	J Clin Oncol. 2003 Feb 15;21(4):697-703
8.	Galsky 2018	Punkty końcowe	Brak wyników dla gemcytabiny stosowanej w monoterapii	Real-World Effectiveness of Chemotherapy in Elderly Patients With Metastatic Bladder Cancer in the United States.	Bladder Cancer. 2018 Apr 26;4(2):227-238
9.	NCT00627432 2008	Punkty końcowe	Brak wyników	Gemcitabine With Or Without Oxaliplatin in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Bladder Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/nct00627432 . 2008;:
10.	Niegisch 2018	Punkty końcowe	Brak wyników dla gemcytabiny stosowanej w monoterapii	A Real-World Data Study to Evaluate Treatment Patterns, Clinical Characteristics and Survival Outcomes for First- and Second-Line Treatment in Locally Advanced and Metastatic Urothelial Cancer Patients in Germany.	J Cancer. 2018 Mar 29;9(8):1337-1348
11.	Agarwal 2014	Typ publikacji	Analiza zbiorcza	Six-month progression-free survival as the primary	Clinical Genitourinary Cancer. 2014;12:130-137

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
				endpoint to evaluate the activity of new agents as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma	
12.	Bellmunt 2011	Typ publikacji	Praca pogładowa	Randomized phase III trials of second-line chemotherapy in patients with advanced bladder cancer: Progress and pitfalls	Annals of Oncology. 2011;22:245-247
13.	Raggi 2016	Typ publikacji	Przeгляд systematyczny	Second-line single-agent versus doublet chemotherapy as salvage therapy for metastatic urothelial cancer: A systematic review and meta-analysis	Annals of Oncology. 2016;27:49-61
14.	von der Maase 2000	Typ publikacji	Praca pogładowa	Gemcitabine in locally advanced and/or metastatic bladder cancer.	Crit Rev Oncol Hematol. 2000 Jun;34(3):175-83.
15.	Wu 2016	Typ publikacji	Przeгляд systematyczny z metaanalizą	Comparison of single agent versus combined chemotherapy in previously treated patients with advanced urothelial carcinoma: A meta-analysis	OncoTargets and Therapy. 2016;9:1535-1543
16.	Zwitter 2012	Typ publikacji	Praca pogładowa	Low-dose gemcitabine in long infusion: When less is more	Indian Journal of Cancer. 2012;49:199-201