

Analiza Problemu Decyzyjnego

Bavencio[®] (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Merck Sp. z o.o.

[Redacted]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 29 października 2021 r.

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Spis treści

Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie	8
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	14
1 Cel opracowania.....	15
2 Opis problemu zdrowotnego.....	15
2.1 Nowotwór złośliwy pęcherza moczowego (ICD-10: C67).....	15
2.2 Epidemiologia	19
2.3 Etiologia i patofizjologia.....	22
2.4 Obraz kliniczny.....	22
2.5 Rozpoznanie	23
2.6 Przebieg naturalny i rokowanie	23
2.7 Leczenie nowotworu złośliwego pęcherza moczowego	24
2.7.1 Wytyczne praktyki klinicznej	27
2.7.1.1 Wytyczne kliniczne zagraniczne.....	28
2.7.1.1.1 <i>European Society for Medical Oncology (ESMO)</i>	28
2.7.1.1.2 <i>European Association of Urology (EAU)</i>	30
2.7.1.1.3 <i>National Comprehensive Cancer Network (NCCN)</i>	31
2.7.1.1.4 <i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</i>	33
2.7.1.1.5 <i>Société Internationale d'Urologie i International Consultation on Urologic Diseases (SIU-ICUD)</i> 34	
2.7.1.1.6 <i>Canadian Urological Association i Genitourinary Medical Oncologists of Canada (CUA/GUMOC)</i>	36
2.7.1.1.7 <i>Sociedad Española de Oncolog�a Médica i Spanish Oncology Genitourinary Group (SEOM/SOGUG)</i>	36
2.7.1.2 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych.....	37
2.7.2 Leczenie zarejestrowane i finansowane w Polsce	50
2.8 Wpływ choroby na jako�c �cicia	56
2.9 Obciążenie społeczne i ekonomiczne	56
3 Niezaspokojone potrzeby (ang. <i>unmet needs</i>)	60
4 Wybór populacji docelowej.....	63
5 Liczebno�c populacji docelowej	64

6	Opis ocenianej interwencji – BAVENCIO® (awelumab)	66
6.1	Charakterystyka produktu leczniczego	67
6.2	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji	76
7	Rekomendacji agencji HTA	77
7.1	Rekomendacje AOTMiT	77
7.2	Rekomendacje zagraniczne	77
8	Dobór komparatorów	82
9	Dobór punktów końcowych	83
10	Zakres analiz	86
10.1	Analiza kliniczna	86
10.2	Analiza ekonomiczna	87
10.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	88
11	Załączniki	90
11.1	Klasyfikacja zaleceń w odnalezionych wytycznych klinicznych	90
11.2	Leki refundowane w Polsce w leczeniu nowotworu złośliwego pęcherza moczowego	92
11.3	Wnioskowany program lekowy	111
11.4	Badanie ankietowe	115
11.4.1	Metodyka badania	115
11.4.2	Wyniki badania	116
11.4.3	Szablon kwestionariusza	117
11.5	Wkład autorów w opracowanie raportu	122
	Spis Tabel	123
	Piśmiennictwo	125

Wykaz skrótów

Aes	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>Adverse Events</i>)
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Bd	Brak danych
BIA	Analiza wpływu na budżet (ang. <i>Budget Impact Analysis</i>)
BIP	Biuletyn Informacji Publicznej
BSC	Najlepsza opieka medyczna (ang. <i>Best Supportive Care</i>)
Bz	Brak zaleceń
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CDF	<i>Cancer Drugs Fund</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>Confidence Interval</i>)
CrCl	Klirens kreatyniny
CTH	Chemioterapia
CUA/GUMOC	<i>Canadian Urological Association / Genitourinary Medical Oncologists of Canada</i>
ddMVAC	Schemat MVAC z intensyfikacją dawki (ang. <i>Dose Dense</i>)
DoR	Czas trwania odpowiedzi (ang. <i>Duration of Response</i>)
EAU	<i>European Association of Urology</i>
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ESMO	<i>European Society of Medical Oncology</i>
FDA	<i>U.S. Food and Drug Administration</i>
GC	Gemcytabina, cisplatyna
Gca	Gemcytabina, karboplatyna
G-CSF	Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. <i>Granulocyte Colony-Stimulating Factor</i>)
HD	W wysokiej dawce (ang. <i>High Dose</i>)
HR	Hazard względny (ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HTA	Ocena Technologii Medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
i.v.	Dożylnie (łac. <i>in venam</i>)

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

ICD	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICI/s	Inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych (ang. <i>Immune Checkpoint Inhibitors</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
ITT	Zgodnie z zamiarem leczenia (ang. <i>Intention To Treat</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Ia/mUC	Miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak urotelialny (ang. <i>Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma</i>)
LoE	Jakość/poziom dowodów naukowych (ang. <i>Level of Evidence</i>)
mUC	Przerzutowy rak urotelialny (ang. <i>Metastatic Urothelial Carcinoma</i>)
MVAC	Metotreksat, winblastyna, doksorubicyna, cisplatyna
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	Liczba pacjentów
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	National Health Service (<i>United Kingdom National Health Service</i>)
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NR	Nie osiągnięto (ang. <i>Not Reached</i>)
OP	Opinia AOTMiT
ORP	Opinia Rady Przejrzystości
ORR	Odsetek odpowiedzi/remisji ogółem (ang. <i>Overall Response Rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>Overall Survival</i>)
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
p.o.	Doustnie (łac. <i>per os</i>)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PCG	Paklitaxel, gemcytabina, cisplatyna
PD	Progresja choroby (ang. <i>Progressive Disease</i>)
PD-1	Receptor programowanej śmierci 1 (ang. <i>Programmed Death 1</i>)
PD-L1	Ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. <i>Programmed Death Ligand 1</i>)
PFS	Przeżycie bez progresji choroby (ang. <i>Progression Free Survival</i>)
PICOS	Schemat definiujący problem decyzyjny: populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, rodzaj badania (ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i>)

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

pref.	Terapia preferowana
PROs	Wyniki oceniane z perspektywy pacjenta (ang. <i>Patient-Reported Outcomes</i>)
PS	Stan sprawności (ang. <i>Performance Status</i>)
q2w	Co 2 tygodnie
QALY	Rok życia w pełnym zdrowiu / skorygowany jego jakością (ang. <i>Quality-Adjusted Life Year</i>)
QoL	Jakość życia (ang. <i>Quality of Life</i>)
r.ż.	Rok życia
RCT	Badanie kliniczne z losowym przydziałem do grup / z randomizacją (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RDTL	Ratunkowy dostęp do technologii lekowej
REK	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
RP	Rada Przejrzystości
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
RTH	Radioterapia
s.c.	Podskórnice (łac. <i>subcutis</i>)
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
SD	Stabilizacja choroby (ang. <i>Stable Disease</i>)
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results Program</i>
SEOM/SOGUG	<i>Sociedad Española de Oncología Médica / Spanish Oncology Genitourinary Group</i>
SIU-ICUD	<i>Société Internationale d'Urologie / International Consultation on Urologic Diseases</i>
SRP	Stanowisko Rady Przejrzystości
SWOT	Analiza silnych i słabych stron, szans i zagrożeń (ang. S – <i>strengths</i> ; W – <i>weaknesses</i> ; O – <i>opportunities</i> ; T – <i>threats</i>)
UC	Rak urotelialny (ang. <i>Metastatic Urothelial Carcinoma; Urothelial Cancer</i>)
UE	Unia Europejska
UTUC	Rak urotelialny górnych dróg moczowych (ang. <i>Upper Urinary Tract Urothelial Cell Carcinoma</i>)
ZLC	Zlecenie Ministra Zdrowia skierowane do AOTMiT, opublikowane w BIP AOTMiT

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Streszczenie

Cel

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICO i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Bavencio® (awelumab) w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym (IV stopień zaawansowania) rakiem urotelialnym pęcherza moczowego lub miedniczki nerkowej lub cewki moczowej lub moczowodu lub gruczołu krokowego (la/mUC, z ang. *locally advanced or metastatic urothelial carcinoma*), którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny, w ramach programu lekowego.

Problem zdrowotny

Rak urotelialny (UC, z ang. *urothelial cancer*) to nowotwór wywodzący się z komórek nabłonka przejściowego obejmujący takie lokalizacje jak pęcherz moczowy, moczowód, miedniczka nerkowa i cewka moczowa (ICD-10: C65-68). Najczęstszą lokalizacją UC, stanowiącą 90-95% przypadków tego nowotworu jest pęcherz moczowy (jednocześnie UC stanowi ok. 90% rozpoznanych raków pęcherza moczowego – ICD-10: C67). Rak urotelialny jest prawie trzy razy częstszy wśród mężczyzn niż wśród kobiet. W Polsce rak pęcherza moczowego zajmuje 4. miejsce pod względem częstości występowania nowotworów złośliwych u mężczyzn i 8. miejsce wśród kobiet. Zgodnie z raportem opublikowanym

przez AOTMiT dotyczącym kompleksowej opieki nad pacjentem z rakiem pęcherza, największa zachorowalność obserwowana jest w grupie wiekowej 80-84 lata. Umożliwienie dostępu do innowacyjnego leczenia pacjentów starszych wpisuje się więc w priorytety rządu poprzez realizację jednego z obszarów dokumentu Polityka społeczna wobec osób starszych 2030. Bezpieczeństwo – Uczestnictwo – Solidarność, który został przyjęty przez Radę Ministrów w dniu 26 października 2018 r. (Obszar 4. Promocja zdrowia, profilaktyka chorób, dostęp do diagnostyki, leczenia i rehabilitacji, w szczególności punkt 3. zapewnienie optymalnego dostępu do świadczeń opieki zdrowotnej, w tym opieki podstawowej, specjalistycznej, świadczeń rehabilitacyjnych, uzdrowiskowych i profilaktycznych, tak w zakresie zdrowia fizycznego, jak i psychicznego, niezbędnych aby utrzymać samodzielność funkcjonalną).

Przeżycie chorych na raka pęcherza moczowego zależy od stopnia zaawansowania choroby, wieku oraz płci. Po wstępnym leczeniu raka powierzchniowego choroba nawraca u 50-80% pacjentów. Progresję do raka inwazyjnego obserwuje się w 10-25% przypadków. Według danych EURO-CARE-5 w latach 2000-2007 5-letnie przeżycie polskich pacjentów z rakiem UC wyniosło 61,47% (95% CI: 59,85; 63,13).

Praktyka kliniczna i dobór komparatorów

Aktualnie standardem w leczeniu I linii la/mUC jest zastosowanie skojarzonej chemioterapii (CTH) opartej na cisplatynie, a u chorych niespełniających kryteriów kwalifikacji do takiego leczenia (kryteria Galsky'ego) – na karboplatynie. W subpopulacji chorych z ekspresją ligandu PD-L1, niekwalifikujących się do podania cisplatyny, w Unii Europejskiej zarejestrowane są (od 2017 r.) dwa inhibitory immunologicznych

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

punktów kontrolnych (ICIs, z ang. *immune checkpoint inhibitors*) – pembrolizumab i atezolizumab. Terapie te zostały zarejestrowane na podstawie badań niskiej jakości (jednoramiennych) i nie są objęte refundacją w Polsce; siła zaleceń w wytycznych klinicznych poszczególnych towarzystw naukowych jest dla tych terapii zróżnicowana.

Awelumab jest pierwszym lekiem, który został zatwierdzony w leczeniu podtrzymującym, po CTH I linii Ia/mUC, co przekłada się na zalecenia dotyczącego jego stosowania w wytycznych klinicznych ESMO, EAU i NCCN.

W leczeniu II linii status standardu w wytycznych klinicznych mają monoterapie anty-PD-1/PD-L1 (większość towarzystw naukowych rekomenduje pembrolizumab i atezolizumab – w Polsce nieobjęte refundacją); u części chorych można również powtórzyć CTH opartą na pochodnej platyny lub zastosować inną chemioterapię.

W Polsce obecnie w leczeniu Ia/mUC, pierwszej jak i kolejnych liniach leczenia refundacją objęta jest wyłącznie standardowa chemioterapia. Pomimo stosunkowo wysokiego odsetka odpowiedzi na leczenie (obiektywna odpowiedź na leczenie u 40-50% pacjentów, a choroba stabilna u 75-80% chorych) szybko dochodzi do rozwoju oporności na leczenie, a mediana przeżycia nie jest zbyt długa – 14-15 miesięcy w przypadku schematów opartych na cisplatynie i 9-10 miesięcy w przypadku schematów opartych na karboplatynie. Standardowa CHT w dłuższej perspektywie obciążona jest wysoką toksycznością co ogranicza jej długotrwałe stosowanie. Z tego względu po leczeniu I linii chorzy zwykle nie otrzymują żadnego leczenia, a jedynie najlepszą opiekę medyczną (BSC, z ang. *Best Supportive Care*), aż do momentu wystąpienia progresji choroby. Ważne jest również podkreślenie, że w polskich warunkach pacjenci

z progresją po chemioterapii I linii nie mają dostępu do nowoczesnych form leczenia, np. immunoterapii w II linii, stąd jest szczególnie ważne by utrzymać efekty kliniczne chemioterapii I linii.

W ramach aktualnej praktyki klinicznej w Polsce u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny, nie jest dostępne jakiegokolwiek aktywne leczenie mające na celu zintensyfikowanie efektów chemioterapii I linii jako postępowania dodanego do najlepszej opieki medycznej (zgodnie z zaleceniami lekarza koordynującego i indywidualnymi potrzebami chorego, postępowanie takie może obejmować m.in. antybiotykoterapię, odpowiednie nawadnianie i odżywienie organizmu, miejscową, paliatywną radioterapię pojedynczych zmian oraz leczenie dolegliwości bólowych). Wobec tego właściwym komparatorem do analiz HTA dla zdefiniowanej interwencji jest obecnie najlepsza opieka medyczna (BSC, z ang. *Best Supportive Care*) (bez zastosowania aktywnego leczenia podtrzymującego +/- placebo w badaniach klinicznych celem zaślepienia ocenianej interwencji).

Oceniana interwencja

Ocenianą interwencję stanowi stosowanie awelumabu w postaci roztworu do infuzji (*BAVENCIO®*) w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

Awelumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1 skierowanym przeciwko

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

immunomodulującemu ligandowi białka powierzchniowego PD-L1. Awelumab wiąże się z PD-L1 i blokuje interakcję między PD-L1 a receptorem programowej śmierci typu 1 (PD-1) i receptorami B7. Prowadzi to do zniesienia działania hamującego PD-L1 na cytotoksyczne limfocyty T CD8⁺, powodując przywrócenie odpowiedzi przeciwnowotworowej limfocytów T. Wykazano również, że awelumab pobudza lizę pierwotnych komórek guza z udziałem komórek NK (z ang. *natural killer*) w mechanizmie cytotoxiczności komórkowej zależnej od przeciwciał (z ang. *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC).

Wybór populacji docelowej

Zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego awelumab stosowany jest w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny (*ChPL Bavencio 2021*).

Wnioskowany program lekowy doprecyzowuje te zapisy i zakłada włączenie populacji dorosłych chorych zawierającej się we wskazaniu rejestracyjnym, tj. z potwierdzonym histologicznie rozpoznaniem nieoperacyjnego przerzutowego (IV stopień zaawansowania) raka urotelialnego (pęcherza moczowego lub miedniczki nerkowej lub cewki moczowej lub moczowodu lub gruczołu krokowego). U chorych wymagany jest brak progresji po zastosowaniu chemioterapii paliatywnej opartej na pochodnych platyny – 4-6 cykli leczenia cisplatyny z gemcytabiną i/lub karboplatyny z gemcytabiną, co jest zgodne z najnowszymi wytycznymi praktyki klinicznej – stąd też wymóg obecności zmian mierzalnych według kryteriów klasyfikacji RECIST 1.1 przed

otrzymaniem chemioterapii paliatywnej (celem wiarygodnej oceny odpowiedzi na leczenie). Ponadto sprecyzowany jest okres bez leczenia wynoszący od 4 do 10 tygodni od ostatniego podania chemioterapii paliatywnej (rozpoczęcie leczenia podtrzymującego nie może wystąpić w zbyt odległym okresie czasu od zakończenia chemioterapii I linii) oraz stan sprawności ECOG 0-1, zgodny z kryteriami badania *JAVELIN Bladder*.

Zakres analiz

Analiza kliniczna

Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 08/01/2021*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.1 (*Higgins 2020*).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

- **Populacja (P, z ang. *population*):**
 - wiek powyżej 18 r.ż.;
 - rozpoznanie miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego (stopień IV) raka urotelialnego (UC) pęcherza moczowego lub miedniczki nerkowej lub gruczołu krokowego lub cewki moczowej lub moczowodu;
 - brak progresji choroby podczas stosowania chemioterapii paliatywnej opartej na pochodnych platyny (4-6 cykli cisplatyny z gemcytabiną i/lub karboplatyny z gemcytabiną);
 - stan sprawności według ECOG 0 – 1;
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*)** – awelumab w monoterapii dawkowany zgodnie z ChPL, w ramach leczenia podtrzymującego wraz z najlepszą opieką medyczną (BSC);
- **Komparatory (C, z ang. *comparison*)** – najlepsza opieka medyczna (BSC, z ang. *Best Supportive Care*) (bez zastosowania aktywnego leczenia podtrzymującego +/- placebo w badaniach klinicznych celem zaślepienia ocenianej interwencji);
- **Punkty końcowe (O, z ang. *outcomes*):**
 - skuteczność kliniczna: przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), odpowiedź na leczenie (ORR), czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR), czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR), jakość życia;
 - bezpieczeństwo
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *study design*)** – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną (obserwacyjne, pragmatyczne, postmarketingowe lub na podstawie rejestrów), w

formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych; przeglądy systematyczne oceniające stosowanie awelumabu w leczeniu podtrzymującym.

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego BAVENCIO® w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 08/01/2021).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego BAVENCIO® w ramach

programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 08/01/2021). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 08/01/2021) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego BAVENCIO® w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić

dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym BAVENCIO® jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego BAVENCIO® w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego w populacji chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu BAVENCIO®. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego. Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (*AOTMiT 2016*) w analizie należy przyjmując co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe koszty ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

**ANALIZA
PROBLEMU
DECYZYJNEGO**

AE

1 Cel opracowania

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICO i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Bavencio® (awelumab) w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym (IV stopień zaawansowania) rakiem urotelialnym pęcherza moczowego lub miedniczki nerkowej lub cewki moczowej lub moczowodu lub gruczołu krokowego (la/mUC, z ang. *locally advanced or metastatic urothelial carcinoma*), którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny, w ramach programu lekowego.

2 Opis problemu zdrowotnego

Rak urotelialny (UC, z ang. *urothelial cancer*) to nowotwór wywodzący się z komórek nabłonka przejściowego obejmujący takie lokalizacje jak pęcherz moczowy, moczowód, miedniczka nerkowa i cewka moczowa (ICD-10: C65-68). Rak urotelialny to najczęstszy nowotwór złośliwy pęcherza moczowego, stanowiący 90% przypadków jego przypadków (*Chłosta 2013, Książek 2020, NCCN 5.2021*). UC w pozostałych lokalizacjach stwierdzany jest znacząco rzadziej – 8% obejmuje miedniczkę nerkową, a 2% moczowód i cewkę moczową (*NCCN 5.2021*).

Zgodnie z danymi epidemiologicznymi rak pęcherza moczowego, wywodzący się z komórek nabłonka przejściowego, jest jednym z najczęstszych nowotworów występujących u mężczyzn w Polsce i stanowi około 90-95% wszystkich nowotworów urotelialnych ogółem (*Chłosta 2013, Didkowska 2019*).

Ze względu na wyraźną dominację występowania raka urotelialnego w lokalizacji pęcherza moczowego w niniejszym dokumencie charakterystyka kliniczna, epidemiologiczna i terapeutyczna dotyczy w pierwszej kolejności tego rozpoznania. Powyższe podejście jest spójne z poprzednimi założeniami ekspertów Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (*AOTMiT 111/2019, AOTMiT 14/2018*).

2.1 Nowotwór złośliwy pęcherza moczowego (ICD-10: C67)

Nowotwór złośliwy pęcherza moczowego oznaczony jest kodem **C67** zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10. Z kolei zgodnie z aktualizacją ICD-11 nowotwór złośliwy pęcherza moczowego uzyskał oznaczenie **2C94** (*ICD-10 2019, ICD-11 2021*).

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Tabela 1. Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ICD-10 2019).

Kod	Rozpoznanie
C67	Nowotwór złośliwy pęcherza moczowego
C67.0	Trójkąt pęcherza moczowego
C67.1	Szczyt pęcherza moczowego
C67.2	Ściana boczna pęcherza moczowego
C67.3	Ściana przednia pęcherza moczowego
C67.4	Ściana tylna pęcherza moczowego
C67.5	Szyja pęcherza moczowego (ujście wewnętrzne cewki moczowej)
C67.6	Ujście moczowodu
C67.7	Moczownik
C67.8	Zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie pęcherza moczowego
C67.9	Pęcherz moczowy, umiejscowienie nieokreślone

Tabela 2. Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-11 (ICD-11 2021).

Kod	Rozpoznanie
2C94	Nowotwór złośliwy pęcherza moczowego
2C94.0	Gruzołakorak pęcherza moczowego
2C94.1	Rak płaskonabłonkowy pęcherza moczowego
2C94.2	Rak urotelialny pęcherza moczowego
2C94.Y	Inny określony nowotwór złośliwy pęcherza moczowego
2C94.Z	Złośliwy nowotwór pęcherza moczowego, nieokreślony
Podział ze względu na lokalizację	
XA2PT2	Szczyt pęcherza moczowego
XA0R03	Ściana pęcherza moczowego
XA3JA5	Ściana boczna
XA4UM5	Ściana przednia
XA2562	Ściana tylna
XA6SR9	Ściana górna
XA6KF2	Trójkąt pęcherza moczowego
XA4P63	Ujście moczowodu
XA8KN5	Ujście wewnętrzne cewki moczowe
XA4P63	Ujście moczowodu
XA0VZ5	Szyja pęcherza moczowego
XA1NC2	Moczownik

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

W 1998 r. WHO (z ang. *World Health Organization*) oraz ISUP (z ang. *International Society of Urological Pathology*) opracowały konsensus dotyczący systemu klasyfikacji nowotworów urotelialnych z uwzględnieniem podstawowego podziału na zmiany o wysokiej i niskiej złośliwości (*high* oraz *low grade*). Terminem *high-grade* oraz *low-grade* określa się stopień jądrowej anaplazji oraz nieprawidłowości strukturalnych. W kolejnych badaniach przydatność kliniczna zaproponowanej klasyfikacji została zwalidowana, co zaowocowało w 2004 r. opracowaniem standardowego schematu uznanego również przez WHO w kolejnej aktualizacji w 2016 r. (Magi-Galluzzi 2019). Zasadniczą zmianą w dokumencie było odrzucenie pojęć „rak powierzchniowy” oraz „guz naciekający” i zastąpienie ich bardziej precyzyjnymi określeniami uwzględniającymi naciekanie poza blaszkę właściwą (z ang. *lamina propria*) (Chłosta 2013).

Najważniejszym elementem stopniowania złośliwości raka urotelialnego jest ocena rozległości inwazji w obrębie głębszych warstw pęcherza i otaczających tkanek. Zgodnie z opracowaną przez amerykański komitet *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) klasyfikacja stopnia złośliwości uwzględnia ocenę trzech podstawowych składowych: guza pierwotnego (T, z ang. *tumor*), węzłów chłonnych (N, z ang. *nodes*) oraz przerzutów odległych (M, z ang. *metastasis*) (Magi-Galluzzi 2019). W tabeli poniżej przedstawiono klasyfikację TNM raka pęcherza moczowego.

Tabela 3. Klasyfikacja TNM raka pęcherza moczowego (Książek 2020).

TNM	Rozpoznanie	
T0	nie stwierdza się guza pierwotnego	
Tis	rak naciekający (z ang. <i>in situ</i>): „płaski guz” (z ang. <i>flat tumor</i>)	
Ta	nienaciekający rak brodawkowy (z ang. <i>noninvasive papillary carcinoma</i>)	
T1	guz nacieka tkankę łączną znajdującą się pod nabłonkiem	
T – guz pierwotny	RAK NIENACIEKAJĄCY BŁONĘ MIĘŚNIOWĄ PĘCHERZA MOCZOWEGO (NMIBC, z ang. <i>NON-MUSCLE INVASIVE TUMORS</i>)	
	RAK NACIEKAJĄCY BŁONĘ MIĘŚNIOWĄ PĘCHERZA MOCZOWEGO (MIBC, z ang. <i>MUSCLE INVASIVE TUMORS</i>)	
	T2	guz nacieka warstwę mięśniową właściwą
	T3	guz nacieka tkanki okołopęcherzowe
	T4	guz nacieka dowolną z wymienionych struktur: mięsz gruczołu krokowego, pęcherzyki nasienne, macicę, pochwę, ścianę miednicy mniejszej, ścianę jamy brzusznej
	T4a	guz nacieka mięsz gruczołu krokowego, macicę, pochwę
	T4b	guz nacieka ścianę miednicy, ścianę jamy brzusznej
	N – węzły chłonne	N0
N1		stwierdza się pojedynczy przerzut w regionalnym węźle chłonnym w obrębie miednicy (węzeł chłonny podbrzusny, zaślonowy, biodrowy zewnętrzny lub przedkrzyżowy)
N2		stwierdza się liczne przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych w obrębie miednicy (węzły chłonne podbrzusne, zaślonowe, biodrowe zewnętrzne lub przedkrzyżowe)

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

TNM	Rozpoznanie
N3	stwierdza się przerzuty w węzłach chłonnych zlokalizowanych wzdłuż tętnicy biodrowej wspólnej
M0	nie ma przerzutów odległych
M1	obecność przerzutów odległych
M1a	przerzuty odległe do pozaregionalnych węzłów chłonnych
M1b	przerzuty odległe do innych narządów

Kolorem zaznaczono stopień zaawansowania będący przedmiotem niniejszego opracowania.

Większość nowotworów pT1 to zmiany *high-grade*. Głębsza inwazja (pT2 – pT4) raków urotelialnych to również zmiany o wysokiej złośliwości (*high-grade*). W literaturze wykazano, że guzy pT1 cechują się mniej korzystnym rokowaniem niż pTa, jednakże pTa i pT1 są zgrupowane w jedną – rak nienaciekający błonę mięśniową pęcherza moczowego (NMIBC, z ang. *non-muscle invasive bladder cancer*), ponieważ mogą być leczone radykalnie (Magi-Galluzzi 2019). Miejscowo zaawansowany, nieoperacyjny guz pęcherza moczowego dotyczy rozpoznania co najmniej T4b (Witjes 2021).

W tabeli poniżej przedstawiono stopnie zaawansowania raka pęcherza moczowego.

Tabela 4. Klasyfikacja klinicznego zaawansowania raka pęcherza moczowego według TNM (Magi-Galluzzi 2019).

Stopień zaawansowania	Klasyfikacja TNM
Stopień 0a	Ta, N0, M0
Stopień 0is	Tis, N0, M0
Stopień I	T1, N0, M0
Stopień II	T2a-b, N0, M0
Stopień IIIA	T3a, T3b, T4a, N0, M0
	T1-T4a, N1, M0
Stopień IIIB	T1-T4a, N2-3, M0
Stopień IVA	T4b, każde N, M0
	Każde T, każde N, M1a
Stopień IVB	Każde T, każde N, M1b

W procesie diagnostyczno-terapeutycznym raka pęcherza moczowego istotnym jest ustalenie złośliwości histologicznej nowotworu (G, *grade*). Wyróżnia się oznaczenie Gx – nie można określić zróżnicowania, G1 – rak dobrze zróżnicowany, G2 – rak średnio zróżnicowany, G3 – rak mało zróżnicowany, G4- rak niezróżnicowany (aplazja bardzo dużego stopnia) (Chłosta 2013).

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

2.2 Epidemiologia

Rak urotelialny

Rak urotelialny to najczęstszy nowotwór złośliwy pęcherza moczowego, szacuje się, że stanowi on 90% przypadków jego przypadków (*Chłosta 2013, Książek 2020, NCCN 5.2021*). UC w pozostałych lokalizacjach stwierdzany jest znacząco rzadziej – szacunkowo 8% obejmuje miedniczkę nerkową, a 2% moczowód i cewkę moczową (*NCCN 5.2021*). W oparciu o badania *Eylert 2013, Bhatt 2012* oszacowano, że w Wielkiej Brytanii wśród wszystkich przypadków raka urotelialnego, lokalizacje inne, niż pęcherz moczowy stanowią 8,9%.

Roczna zapadalność na raka górnych dróg moczowych (UTUC; ang. *upper urinary tract urothelial cell carcinoma*), obejmującego układ kielichowo-miedniczkowy oraz moczowód, w krajach Europy zachodniej szacowana jest na 2: 100 000 osób (*Rouprêt 2021*).

Nowotwór złośliwy pęcherza moczowego – świat

Nowotwór złośliwy pęcherza moczowego stanowi 7 najczęściej diagnozowany nowotwór na świecie wśród mężczyzn, a 10 jeśli brać pod uwagę obie płci. Standaryzowany do wieku współczynnik zapadalności na ten nowotwór dla populacji światowej wynosi 9,5:100 000 osób dla mężczyzn i 2,4:100 000 osób dla kobiet. Standaryzowany do wieku współczynnik umieralności wynosi 3,2:100 000 osób dla mężczyzn i 0,9:100 000 osób dla kobiet (*Witjes 2021*).

W Stanach Zjednoczonych rak pęcherza moczowego stanowi 6 najczęściej diagnozowany nowotwór. W 2019 r. stwierdzono 80 470 nowych przypadków (61 700 u mężczyzn i 18 770 u kobiet) urotelialnego raka pęcherza moczowego. W tym samym roku odnotowano 17 670 zgonów (12 870 u mężczyzn i 4 800 u kobiet) z powodu tego nowotworu. Mediana wieku chorych w momencie diagnozy wynosiła 73 lata (*NCCN 5.2021*).

Nowotwór złośliwy pęcherza moczowego – Europa

Standaryzowany do wieku współczynnik zapadalności na nowotwór złośliwy pęcherza moczowego dla populacji krajów Unii Europejskiej wynosi 20: 100 000 osób dla mężczyzn i 4,6:100 000 osób dla kobiet. Najwyższe wartości odnotowuje się w Belgii – 31:100 000 osób dla mężczyzn i 6,2:100 000 osób dla

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

kobiet, a najniższe w Finlandii – 18,1:100 000 osób dla mężczyzn i 4,3:100 000 osób dla kobiet (*Witjes 2021*).

Nowotwór złośliwy pęcherza moczowego – Polska

Według **danych epidemiologicznych** rak pęcherza moczowego zajmuje drugie miejsce pod względem częstości występowania spośród nowotworów układu moczowo-płciowego u mężczyzn. Częstsze występowanie odnotowuje się wyłącznie w przypadku raka gruczołu krokowego (*Książek 2020*). Rak urotelialny jest prawie trzy razy częstszy wśród mężczyzn niż wśród kobiet (*Daneshmand 2021*). Zgodnie z raportem opublikowanym przez AOTMiT dotyczącym kompleksowej opieki nad pacjentem z rakiem pęcherza, największa zachorowalność obserwowana jest w grupie wiekowej 80-84 lata (*AOTMiT 089/2018*).

Zgodnie z danymi raportowanymi w Krajowym Rejestrze Nowotworów w Polsce w 2018 r. **standaryzowany współczynnik zachorowalności** wynosił dla tej jednostki chorobowej 9,06:100 000, a **liczba zachorowań** wyniosła 7 494 przypadków (*KRN 2021*). Rozpoznanie to stanowiło 5 co do częstości najczęstszą chorobę nowotworową stwierdzaną u mężczyzn (6,7%) (*Wojciechowska 2020*). Dane dotyczące zachorowalności na nowotwór złośliwy pęcherza moczowego (ICD-10 C67) raportowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów w latach 2013-2018 przedstawiono poniżej.

Tabela 5. Zachorowania na nowotwór złośliwy pęcherza moczowego (ICD-10 C67) raportowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (*KRN 2021*).

Rok	Kobiety			Mężczyźni			Ogółem		
	liczba zachorowań	współczynnik surowy	współczynnik standaryzowany*	liczba zachorowań	współczynnik surowy	współczynnik standaryzowany*	liczba zachorowań	współczynnik surowy	współczynnik standaryzowany*
2013	1575	7,93	3,80	5390	29,11	17,17	6965	18,15	9,38
2014	1574	7,93	3,67	5130	27,55	15,91	6704	17,42	8,81
2015	1622	8,17	3,77	5276	28,35	16,06	6898	17,94	8,92
2016	1713	8,64	3,90	5413	29,12	16,03	7126	18,54	8,99
2017	1805	9,10	3,97	5488	29,52	16,01	7293	18,98	9,06
2018	1882	9,49	4,11	5612	30,20	15,84	7494	19,51	9,06

W 2018 r. **standaryzowany współczynnik umieralności** z powodu nowotworu złośliwego pęcherza moczowego (ICD-10 C67) wynosił 4,08:100 000, a **liczba zgonów** wyniosła 3 973 przypadków (*KRN 2021*). Rozpoznanie to stanowiło 5 co do częstości najczęstszą przyczynę zgonów wśród chorób

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

nowotworowych u mężczyzn (5,6%) (Wojciechowska 2020). Szczegółowe dane dotyczące umieralności na nowotwór złośliwy pęcherza moczowego (ICD-10 C67) raportowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów w latach 2013-2018 przedstawiono poniżej.

Tabela 6. Zgony z powodu nowotworu złośliwego pęcherza moczowego (ICD-10 C67) raportowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN 2021).

Rok	Kobiety			Mężczyźni			Ogółem		
	liczba zgonów	współczynnik surowy	współczynnik standaryzowany*	liczba zgonów	współczynnik surowy	współczynnik standaryzowany*	liczba zgonów	współczynnik surowy	współczynnik standaryzowany*
2013	727	3,66	1,43	2686	14,51	8,10	3413	8,89	4,08
2014	761	3,83	1,45	2662	14,29	7,84	3423	8,89	4,01
2015	815	4,11	1,46	2990	16,07	8,59	3805	9,89	4,31
2016	857	4,32	1,52	2967	15,96	8,19	3824	9,95	4,15
2017	899	4,53	1,51	3056	16,44	8,23	3955	10,29	4,17
2018	900	4,54	1,53	3073	16,54	8,00	3973	10,34	4,08

Zgodnie z danymi NFZ opublikowanymi w raporcie IZWOZ „Koszty nowych technologii lekowych w leczeniu najczęściej diagnozowanych nowotworów. Prognoza 2019-2021” od stycznia do września 2017 r. leczeniu z powodu raka pęcherza moczowego poddawanych było 52 502, co po ekstrapolacji na pełen rok kalendarzowy pozwala przyjąć, że liczba wszystkich pacjentów leczonych w ramach katalogu chemioterapii, bez względu na liczbę hospitalizacji w danym roku kalendarzowym może wynieść ok. 70 000 osób. Należy jednak zaznaczyć, że wg autorów ryzyko przeszacowania liczby pacjentów jest bardzo wysokie zwłaszcza, że uzyskane wyniki odbiegają znacząco od danych KRN (IZWOZ 2019).

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

2.3 Etiologia i patofizjologia

Etiologia raka urotelialnego nie jest do końca poznana. Istotną rolę w rozwoju choroby odgrywają zaburzenia genetyczne, szczególnie mutacje w obrębie genu *p53*. Wśród genetycznych przyczyn podkreśla się rolę ekspresji protoonkogenów *RAS* i *MYC*, onkogenów związanych z receptorem naskórkowego czynnika wzrostu oraz mutacje innych genów supresorowych (np. *RB1*) (Książek 2020). Głównym czynnikiem ryzyka wystąpienia raka pęcherza moczowego jest palenie papierosów (Książek 2020, Witjes 2021). Szacuje się, że jest ono przyczyną 50-65% przypadków u mężczyzn i 30% przypadków u kobiet (Witjes 2021).

Pod uwagę bierze się również narażenie na karcynogeny przemysłowe, nadmierne spożycie kawy, sztucznych środków słodzących oraz zarażenie *Schistosoma haematobium*. Istotną rolę w etiologii choroby upatruje się także w działaniu niektórych leków (fenacetyny, cyklofosfamidu) oraz narażeniu na promieniowanie miednicy. Według danych literaturowych negatywny wpływ skutkujący rozwojem raka pęcherza moczowego może mieć również alkoholizm i przewlekłe drażnienie oraz stany zapalne (np. wynicowany pęcherz moczowy, uchyłki pęcherza) (Książek 2020).

Uznaje się, że czynniki środowiskowe również odgrywają kluczową rolę w patogenezie raka pęcherza moczowego. Nabłonek urotelialny wyściełający wewnętrzną powierzchnię dróg moczowych jest ekspozowany na działanie potencjalnych substancji karcynogennych wydzielanych do moczu lub aktywowanych w moczu poprzez hydrolizujące enzymy. Niekorzystny wpływ odnotowano w odniesieniu do substancji chemicznych jak np. aminy aromatyczne, dym nikotynowy, ekspozycja na szkodliwe substancje związane z wykonywanym zawodem (np. malarze, pracownicy przemysłu gumowego) (Daneshmand 2021). Szacuje się, że czynniki środowiskowe w miejscu pracy odpowiedzialne są za około 20-25% wszystkich przypadków (Witjes 2021).

Czynnikiem ryzyka schorzenia jest również infekcja wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV, z ang. *human papillomavirus*). Zaobserwowano zwiększoną częstość występowania raka urotelialnego wśród pacjentów podawanych cystoplastyce z powiększeniem objętości z powodu np. zespołu pęcherza nadreaktywnego (Daneshmand 2021).

2.4 Obraz kliniczny

Obraz kliniczny raka urotelialnego może być różnorodny, jednakże najczęściej dominują objawy krwimoczny (nierzadko masywnego) z obecnością skrzepów. Nie obserwuje się zależności pomiędzy

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

nasileniem krwimoczu, a wielkością guza oraz stopniem zaawansowania choroby. Krwimocz może występować w postaci makroskopowego masywnego krwawienia lub krwinkomoczu wykrytego na podstawie rutynowego badania laboratoryjnego (Chłosta 2013). Wśród pozostałych objawów typowych dla analizowanej jednostki chorobowej obserwuje się występowanie częstomoczu oraz bolesnego parcia na mocz. W zaawansowanym stadium choroby w okolicy nadłonowej wyczuwalny może być guz. W przypadku raka naciekającego ujście moczowodu może dojść do jednostronnego wodonercza (Książek 2020).

2.5 Rozpoznanie

Rozpoznanie raka urotelialnego stawiane jest w oparciu o obraz kliniczny i badania pomocnicze. Ostateczne rozpoznanie potwierdza wynik badania histopatologicznego materiału pobranego podczas cystoskopii, która jest najważniejszym badaniem w postępowaniu diagnostycznym. U wszystkich osób z podejrzeniem guza dróg moczowych zaleca się wykonanie badania cytologicznego moczu, które pozwala na rozpoznanie w przypadku niewidocznienia makroskopowych zmian błony śluzowej (Książek 2020).

Celem określenia stopnia zaawansowania choroby przeprowadza się badanie MRI (Witjes 2021) lub TK jamy brzusznej i miednicy, które pozwalają na ocenę węzłów chłonnych miednicy i okołoaortalnych oraz przerzutów odległych (Książek 2020). Obecnie wskazuje się, że badanie MRI ma lepsze właściwości diagnostyczne (Witjes 2021).

Wśród badań pomocniczych, które powinny być przeprowadzone u pacjenta z podejrzeniem raka pęcherza moczowego wyróżnia się badania laboratoryjne krwi, badanie ogólne moczu, RTG klatki piersiowej oraz USG przezpowłokowe (TAUS, z ang. *transabdominal ultrasound*) jamy brzusznej i narządów moczowych, a także urografię (Książek 2020).

2.6 Przebieg naturalny i rokowanie

Przebieg raka urotelialnego nie jest jednorodny i charakteryzuje się zróżnicowaną historią naturalną. W spektrum schorzenia obserwuje się zarówno zmiany o niskim stopniu złośliwości, jak i wysokim ryzyku wytworzenia przerzutów, których przebieg i **rokowanie** są najmniej korzystne. Nowotwory inwazyjne wykazują wysoką złośliwość histologiczną oraz agresywny przebieg kliniczny. Rak pęcherza moczowego szerzy się drogą naczyń limfatycznych i krwionośnych, a ryzyko rozwoju przerzutów wzrasta wraz z wiekiem. Szacuje się, że przerzuty w węzłach chłonnych występują u 1/3 chorych z rakiem naciekającym

ścianę pęcherza oraz u 50-60% z naciekiem pozapęcherzowym. Przerzuty odległe pojawiają się najczęściej w płucach, wątrobie, kościach i otrzewnej (*Badrinath 2014, Shinagare 2011*).

Rezultat zastosowanego leczenia jest uzależniony od czynników ściśle związanych z pacjentem. W analizie wieloczynnikowej stan sprawności określany skalą ECOG wynoszący $\leq 80\%$ oraz obecność przerzutów trzewnych są niezależnymi czynnikami prognostycznymi, które wskazują na złe rokowanie. Są to tzw. czynniki Bajorina (*PTU 2013*).

Przeżycie chorych na raka pęcherza moczowego zależy od stopnia zaawansowania choroby, wieku oraz płci.

Według danych SEER 5-letnie przeżycie pacjentów z rakiem *in situ* dotyczy ponad 95% chorych, z kolei w stadium miejscowym 70%, lokoregionalnym 35%, a uogólnionym jedynie 5% (*Howlader 2017*).

Według danych EUROCORE-5 w latach 2000-2007 5-letnie przeżycie polskich pacjentów z rakiem UC wyniosło 61,47% (95% CI: 59,85; 63,13) (*EUROCORE-5 Database*). W poniższej tabeli podsumowano 5-letnie przeżycie polskich pacjentów w poszczególnych grupach wiekowych.

Tabela 7. 5-letnie przeżycie polskich pacjentów z rakiem UC w latach 2000-2007 (*EUROCORE-5 Database*).

Grupa wiekowa	5-letnie przeżycie*
15-44	82,52% (95% CI: 76,8; 88,67)
45-54	75,45% (95% CI: 72,16; 78,88)
55-64	70,64% (95% CI: 67,79; 73,61)
65-74	59,47% (95% CI: 56,8; 62,26)
Ogółem	61,47% (95% CI: 59,85; 63,13)

* parametr *Relative Survival, Cum* (RSC); wartość ogółem na podstawie parametru *International Cancer Survival Standards* (ICSS).

2.7 Leczenie nowotworu złośliwego pęcherza moczowego

Ogółem, jedyną skuteczną metodą leczenia raka pęcherza moczowego jest **postępowanie chirurgiczne**. W przypadku zmian powierzchniowych (Tis, Ta, T1) wykonuje się przezcewkową radykalną elektroresekcję guza pęcherza (TURBT, z ang. *transurethral resection of tumor*; TURBT, z ang. *transurethral resection of bladder tumor*). U pacjentów obciążonych dużym ryzykiem nawrotu choroby po leczeniu chirurgicznym stosuje się leczenie adjuwantowe z zastosowaniem dopęcherzowej szczepionki BCG lub chemioterapii (np. gemcytabina, antracyklina, taksany) (*Książek 2020*). Postępowaniem w nowotworach w stadium zaawansowania T2, T3 lub T4 jest wykonanie radykalnej cystektomii polegającej na wycięciu

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

pęcherza moczowego z gruczołem krokowym, pęcherzykami nasiennym i częścią cewki moczowej u mężczyzn lub macicą, jajowodami, jajnikami i cewką moczową u kobiet (*Książek 2020*). Z kolei w przypadku pacjentów z rozsianym rakiem pęcherza moczowego postępowanie mające na celu wydłużenie przeżycia uwzględnia zastosowanie radioterapii lub terapii farmakologicznej (*Książek 2020*).

U chorych na la/mUC kwalifikujących się do leczenia cisplatyną standard stanowi chemioterapia skojarzona oparta na cisplatynie. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi **kluczowymi kryteriami determinującymi kwalifikację do leczenia systemowego I linii la/mUC** są charakterystyki pacjenta decydujące o możliwości zastosowania skojarzonej chemioterapii (CTH) z udziałem cisplatyny, na podstawie opublikowanego konsensusu (*Galsky 2011a, Galsky 2011b*) tj.: klirens kreatyniny (CrCl) ≥ 60 ml/min., dobry stan sprawności (PS; ang. *performance status*) – ECOG 0-1 oraz brak chorób współistniejących (utrata słuchu ≥ 2 stopnia, neuropatia obwodowa ≥ 2 stopnia, niewydolność serca w stopniu NYHA III). Grupa pacjentów spełniających opisane kryteria określana jako *cisplatin-eligible* lub *fit for cisplatin*.

Według informacji podawanych w wytycznych **kryteria kwalifikacji do CTH opartej na cisplatynie** spełnia ok. 50% rozpatrywanych pacjentów. Pozostałych pacjentów, których nie można zakwalifikować do CTH opartej na cisplatynie (*cisplatin-ineligible, unfit*) można podzielić na 2 główne podgrupy:

- chorych, u których można zastosować inną pochodną platyny – karboplatynę (PS > 2 lub CrCl < 60 ml/min) oraz
- tych, których stan zdrowia nie pozwala na wdrożenie jakiegokolwiek chemioterapii opartej na związku platyny (PS ≥ 2 i CrCl < 60 ml/min i/lub współchorobowość).

Ponadto w grupie chorych niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną można wyróżnić pacjentów z ekspresją ligandu PD-L1 [PD-L1(+)], dla których dostępne są dodatkowe opcje terapii I linii (obecność tego biomarkera nie ma natomiast znaczenia dla doboru terapii I linii u chorych kwalifikujących się do podania cisplatyny).

Ocenia się, że mediana czasu przeżycia chorych na zaawansowanego UC po leczeniu CTH opartym na pochodnych platyny wynosi 9-14 miesięcy. Ponadto pomimo początkowej wysokiej odpowiedzi na leczenie u chorych szybko dochodzi do rozwoju oporności na leczenie, a sama CTH w dłuższej perspektywie obciążona jest wysoką toksycznością co ogranicza jej długotrwałe stosowanie. Z tego względu po leczeniu I linii chorzy zwykle nie otrzymują żadnego leczenia, a jedynie najlepszą opiekę medyczną, aż do momentu wystąpienia progresji choroby (*EPAR 2021*). **Leczenie podtrzymujące jest nową strategią leczenia chorych na UC zakładającą zastosowanie ICI – awelumabu u chorych z brakiem progresji po**

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

terapii opartej na pochodnych platyny stosowanej w I linii leczenia. Jak podkreślają eksperci kliniczni strategia ta stanowi szansę na zwiększenie dostępności chorych do leczenia ICIs, a tym samym umożliwia poprawę przeżycia w tej grupie chorych (*Gajate 2020*).

U pacjentów, u których doszło do progresji **terapia systemowa II linii** dobierana jest w oparciu o przebyte leczenie I linii i możliwość kwalifikacji do określonych terapii II linii, wobec czego można wyróżnić 2 główne subpopulacje pacjentów:

- z chorobą oporną na platynę (po CTH z udziałem cisplatyny lub karboplatyny) lub
- z chorobą oporną na inhibitory punktów kontrolnych układu immunologicznego (u których zastosowano w I linii immunoterapię anty-PD-1/PD-L1 w monoterapii, nie stosowano natomiast CTH).

Poza wyróżnionymi kategoriami znajdują się pacjenci, u których nie można zastosować „standardowej” terapii II linii, tj. jednego z zalecanych ICI (ang. *immune checkpoint inhibitors*) – szczegółowe zalecenia dotyczące doboru leków omówiono dalej).

Większość pacjentów kwalifikujących się do aktywnej terapii **trzeciej lub kolejnej linii**, leczonych zgodnie z aktualnymi standardami, będzie wykazywała już zarówno platynooporność, jak i oporność na ICI (lub brak możliwości zastosowania ICI). W aktualnych wytycznych podkreślono, że poziom ekspresji PD-L1 nie ma znaczenia dla wyboru terapii II i kolejnych linii. Dodatkową opcję terapii na tym etapie mają natomiast pacjenci z guzem wykazującym określone mutacje w genie receptora FGFR.

Ponadto, populację chorych z rozpoznaniem la/mUC można podzielić według umiejscowienia guza pierwotnego: pęcherz moczowy vs górne drogi moczowe (UTUC; ang. *upper urinary tract urothelial cell carcinoma*). Z uwagi na znacznie mniejszą liczebność subpopulacji chorych z rozpoznaniem raka urotelialnego górnych dróg moczowych dowody naukowe efektywności klinicznej poszczególnych terapii dla wspomnianej grupy pacjentów są niższej jakości (wnioski są częściowo ekstrapolowane z badań na pacjentach z UC pęcherza moczowego), co w niektórych przypadkach przekłada się na mniejszą siłę rekomendacji. Niemniej z przeprowadzonego przeglądu wytycznych klinicznych wynika, że umiejscowienie guza pierwotnego nie ma znaczenia dla wyboru leczenia systemowego la/mUC w pierwszej ani kolejnych liniach terapii (zalecane terapie, jak i czynniki wpływające na wybór schematów leczenia są tożsame).

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

2.7.1 Wytyczne praktyki klinicznej

W przeglądzie aktualnych wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego (la/mUC; ang. *locally advanced / metastatic urothelial cancer*) uwzględniono zalecenia z lat 2018-2021, dostępne w językach polskim lub angielskim, opracowane przez towarzystwa naukowe międzynarodowe, europejskie lub krajowe (kraje Europy, Ameryki Płn., Australia, Nowa Zelandia) lub opiniotwórcze agencje HTA.

Zidentyfikowano wytyczne 7 towarzystw naukowych / agencji HTA spełniających przyjęte kryteria:

- wytyczne 4 organizacji międzynarodowych:
 - *European Association of Urology (EAU; Europa) (Witjes 2020, Witjes 2021, Rouprêt 2021);*
 - *European Society for Medical Oncology (ESMO) (Bellmunt 2014, ESMO eUpdate 2019a, ESMO eUpdate 2019b, ESMO eUpdate 2020);*
 - *National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (NCCN 5.2021) oraz*
 - *Société Internationale d'Urologie i International Consultation on Urologic Diseases (SIU-ICUD) (Merseburger 2019).*
- wytyczne 3 organizacji krajowych:
 - *National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (NICE Pathways 2021);*
 - *Canadian Urological Association i Genitourinary Medical Oncologists of Canada (CUA/GUMOC) (Warren 2019) oraz*
 - *Sociedad Española de Oncología Médica i Spanish Oncology Genitourinary Group (SEOM/SOGUG) (González del Alba 2019).*

Z uwagi na odległe daty publikacji, do przeglądu nie włączono natomiast zaleceń polskich towarzystw naukowych: Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej – zalecenia z 2013 r. (*Stelmach 2013*), ani Polskiego Towarzystwa Urologicznego (opracowanie z 2013 r. stanowiące częściowe tłumaczenie wcześniejszych wytycznych EAU; *PTU 2013*). Pominięto również zalecenia dotyczące chorych kwalifikowanych do leczenia z założeniem radykalnym: z resekcyjną chorobą skąpoprzerutową lub pierwotnie nieresekcyjnym miejscowo zaawansowanym UC z możliwością leczenia radykalnego po wstępnym leczeniu systemowym. Odnalezione wytyczne opisano poniżej, w kolejności chronologicznej.

Data ostatniego wyszukiwania: 28.10.2021 r.

2.7.1.1 Wytyczne kliniczne zagraniczne

2.7.1.1.1 European Society for Medical Oncology (ESMO)

Odnaleziono wytyczne *European Society for Medical Oncology* po raz pierwszy opublikowane w 2014 r. (*Bellmunt 2014*), następnie kilkakrotnie aktualizowane (*ESMO eUpdate 2019a*, *ESMO eUpdate 2019b*, *ESMO eUpdate 2020*) dotyczące leczenia zaawansowanego i przerzutowego UC.

Standard opieki w ramach 1. linii leczenia chorych na leczenia zaawansowanego i przerzutowego UC z stanowi chemioterapia oparta na związku platyny [I, A]. Najczęściej stosowane są: gemcytabina + cisplatyna oraz gemcytabina + karboplatyna (*ESMO eUpdate 2020*). CTH z udziałem cisplatyny stanowi standard leczenia z zaawansowanym lub przerzutowym UC w stanie ogólnym wystarczająco dobrym do tolerancji cisplatyny. • U pacjentów niekwalifikujących się (unfit) do podania CTH z udziałem cisplatyny zalecana jest CTH oparta na karboplatynie. Preferowany schemat to karboplatyna/gemcytabina [II, B]. U pacjentów w generalnie dobrym stanie ogólnym (PS 0-1), bez współchorobowości i CrCl w zakresie 50-60 ml/min można rozważyć schemat cisplatyna/gemcytabina [III/B] z lub bez podziału dawki (*split-dose*) cisplatyny [III, B] (*ESMO eUpdate 2019a*). Za standard uważa się 6 cykli CTH (*ESMO eUpdate 2020*). Alternatywę wobec w/w u wybranych pacjentów stanowią schematy: MVAC (dd metotreksat, winblastyna, doksorubicyna, cisplatyna) [I, B], MVAC z G-CSF [I, B] oraz gemcytabina/cisplatyna/paklitaksel [I, C]. Nie jest rekomendowany schemat gemcytabina/cisplatyna/bewacyzumab (*ESMO eUpdate 2019a*). Pembrolizumab lub atezolizumab pozostają rozsądnymi alternatywami dla CTH opartej na karboplatynie u chorych z mUC z ekspresją ligandu PD-L1 [III, B] (*ESMO eUpdate 2020*). **Awelumab w leczeniu podtrzymującym** jest rekomendowany u chorych z mUC, u których nie doszło do progresji po CTH 1. linii opartej na platynie (4-6 cykli) [I, A] (*ESMO eUpdate 2020*).

Podsumowanie rekomendacji dla poszczególnych podgrup uprzednio nieleczonych pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym UC przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Terapie zalecane przez ESMO w 1. linii leczenia pacjentów z wcześniej nieleczonym mUC (*ESMO eUpdate 2020*)

Charakterystyka pacjenta	Rekomendacje dotyczące leczenia
Kwalifikujący się do leczenia opartego na cisplatynie	CTH oparta na cisplatynie [I, A], a następnie, w przypadku braku progresji podczas CTH, leczenie podtrzymujące awelumabem [I, A]
Niekwalifikujący się do leczenia opartego na cisplatynie, ekspresja PD-L1 nieznana lub PD-L1(-)	Gemcytabina/karboplatyna [II, B], a następnie, w przypadku braku progresji podczas CTH, leczenie podtrzymujące awelumabem [I, A]

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Charakterystyka pacjenta	Rekomendacje dotyczące leczenia
Niekwalifikujący się do leczenia opartego na cisplatynie, PD-L1(+)	Gemcytabina/karboplatyna [II, B], a następnie, w przypadku braku progresji podczas CTH, leczenie podtrzymujące awelumabem [I, A] lub Atezolizumab lub pembrolizumab [III, B]

W leczeniu pacjentów z chorobą oporną na platynę standardem jest stosowanie ICI: pembrolizumabu [I, A], atezolizumabu [II, B], niwolumabu [III, B], awelumabu [III, C] i durwalumabu [III, C]. Leczenie powinno być prowadzone do progresji. Leczenie nie powinno być dobierane na podstawie oceny biomarkerów (*ESMO eUpdate 2019b*).

U pacjentów, u których nie można zastosować terapii anty-PD-1/PD-L1 alternatywę stanowi CTH; zalecić można stosowanie: winfluniny [II, B], doctakselu [III, B] i paklitakselu [III, B], jakkolwiek tylko winflunina została w tym wskazaniu zatwierdzona przez EMA. Leczenie skojarzone z taksanem można zastosować tylko u wybranych pacjentów. Leczenie skojarzone docetaksem z ramucyrumabem nie zostało zatwierdzone do stosowania z uwagi na ograniczoną korzyść kliniczną (*ESMO eUpdate 2019b*).

W leczeniu pacjentów, u których nie stosowano CTH, z chorobą oporną na ICI, zalecana jest CTH oparta na związku platyny (zalecenia analogiczne do rekomendacji dla CTH 1. linii). Preferowane są schematy cisplatyna/gemcytabina i karboplatyna/gemcytabina [IV B] (*ESMO eUpdate 2019b*).

Opcją dla chorych z opornością na platynę lub na platynę i ICI z wybranymi zmianami w DNA receptora FGFR (mutacja *FGFR2* lub *FGFR3* lub fuzja *FGFR3*) jest erdafitynib [III, B]; leczenie powinno być prowadzone do progresji (*ESMO eUpdate 2019b*).

W leczeniu pacjentów z chorobą oporną na platynę i ICI lub u chorych po CTH niekwalifikujących się do ICI rekomendowany jest enfortumab wedotin [III, B]; leczenie powinno być prowadzone do progresji (*ESMO eUpdate 2019b*).

Podsumowanie rekomendacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Terapie zalecane przez ESMO w 2. i kolejnych liniach leczenia pacjentów z mUC (*ESMO eUpdate 2019b*).

	Leczenie standardowe	Jeżeli leczenie standardowe nie jest możliwe
Choroba oporna na platynę	ICI [I, A]	CTH [II, B] Enfortumab wedotin [III, B]
Choroba oporna na platynę ze zmianami <i>FGFR</i> w DNA	ICI [I, A] Erdafitynib [III, B]	CTH [II, B]

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

	Leczenie standardowe	Jeżeli leczenie standardowe nie jest możliwe
Upłynęło > 1 roku od CTH 1. linii	ICI [I, A]	Powtórnie CTH oparta na cisplatynie [IV, B]
Choroba oporna na ICI, jeżeli nie stosowano jeszcze CTH		CTH oparta na platynie [IV, B]
Choroba oporna na CTH opartą na platynie i na ICI		Enfortumab wedotin [III, B] Erdafitynib [III, B] (wybrane zmiany <i>FGFR</i> w DNA) CTH [II, B]

2.7.1.1.2 European Association of Urology (EAU)

Eksperti **European Association of Urology** opracowali wytyczne odnoszące się do zaawansowanego i przerzutowego UC. W poniższym opracowaniu wykorzystano zaktualizowane dokumenty publikowane na portalu *uroweb.org* (*Witjes 2021* oraz *Rouprêt 2021*) oraz publikację *Witjes 2020*.

W leczeniu 1. linii pacjentów z wcześniej nieleczonym mUC wprowadzono podział na chorych, których można zakwalifikować:

- do CTH opartej na cisplatynie (*fit for cisplatin*) – PS 0-1, GFR 50-60 ml/min;
- do CTH opartej lub karboplatynie (*fit for carboplatin*) – PS 2 lub GFR 30-60 ml/min oraz
- takich, u których nie można zastosować żadnej z terapii opartej na pochodnych platyny (*unfit for any platinum-based chemotherapy*) – PS 2 i GFR < 60 ml/min lub PS > 2 lub GFR < 30 ml/min (*Witjes 2021*).

W poniższej tabeli przedstawiono schematy rekomendowane dla każdej z wyróżnionych podgrup.

Tabela 10. Terapie zalecane przez EAU w 1. linii leczenia pacjentów z wcześniej nieleczonym mUC (*Witjes 2020, Witjes 2021*).

Charakterystyka pacjenta	Rekomendacje dotyczące leczenia
Kwalifikujący się do leczenia opartego na cisplatynie	CTH oparta na cisplatynie w schemacie GC (gemcytabina/cisplatyna), ddMVAC (metotreksat, winblastyna, doksorubicyna, cisplatyna) [rekomendacja silna], a następnie, w przypadku braku progresji podczas CTH ¹ , leczenie podtrzymujące awelumabem [rekomendacja silna]
Niekwalifikujący się do leczenia opartego na cisplatynie, kwalifikujący się do leczenia karboplatyną	Gemcytabina/karboplatyna, a następnie, w przypadku braku progresji podczas CTH ¹ , leczenie podtrzymujące awelumabem [rekomendacja silna]
Niekwalifikujący się do leczenia opartego na cisplatynie/karboplatynie, PD-L1(+)/PD-L1(-) ²	Atezolizumab lub pembrolizumab [rekomendacja słaba] BSC ²
Kwalifikujący się do leczenia opartego karboplatynie, PD-L1(+) ²	Atezolizumab lub pembrolizumab [rekomendacja słaba]

1 co najmniej SD (choroba stabilna, z ang. *stable disease*);

2 zaznaczono na schemacie leczenia.

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

W leczeniu 2. linii u chorych z mUC z progresją po CTH opartej na pochodnych platyny zaleca się stosowanie pembrolizumabu lub atezolizumabu lub niwolumabu lub awelumabu lub durwalumabu lub udział w badaniach klinicznych [rekomenacja silna] (*Witjes 2021*).

W kolejnych liniach leczenia pacjentów z mUC zaleca się kwalifikację do badań klinicznych nad nowymi lekami (np. enfortumab wedotyna lub sacituzumab gowitekan), a w przypadku chorych z zmianami genetycznymi *FGFR3* inhibitory kinazy tyrozynowej *FGFR* (erdafitynib) [rekomenacja silna]. Zgodnie z zamieszczonym schematem leczenia możliwe jest również leczenie CTH: paklitakselem lub docetakselem lub winfluniną (*Witjes 2021*).

W leczeniu 1. linii chorych z przerzutowym rakiem górnych dróg moczowych (UTUC; ang. *upper urinary tract urothelial cell carcinoma*) zaleca się stosowanie CTH opartej na cisplatynie w schemacie GC (gemcytabina/cisplatyna), ddMVAC (metotreksat, winblastyna, doksorubicyna, cisplatyna) [rekomenacja silna]. Nie zaleca się stosowania schematów z karboplatiną lub nie opartych na pochodnych cisplatyny [rekomenacja silna]. W przypadku pacjentów niekwalifikujący się do leczenia opartego na cisplatynie zaleca się pembrolizumab lub atezolizumab [rekomenacja słaba] lub schematy oparte na karboplatinie w przypadku chorych PD-L1(-) [rekomenacja silna] (*Rouprêt 2021*).

W leczeniu 2. linii u chorych z progresją w trakcie/po leczeniu CTH opartej na pochodnych cisplatyny zaleca się pembrolizumab, atezolizumab lub niwolumab [rekomenacja silna]. Jeśli zastosowanie skojarzonej CTH lub ICI nie jest możliwe zaleca się winfluninę [rekomenacja silna] (*Rouprêt 2021*).

2.7.1.1.3 *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*

Zgodnie z wytycznymi *National Comprehensive Cancer Network* z 2021 r. (*NCCN 5.2021*) do schematów preferowanych w leczeniu 1. linii miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego (stadium IV) raka pęcherza moczowego zaliczane są:

- u chorych kwalifikujących się do leczenia cisplatyną:
 - gemcytabina/cisplatyna [1], a następnie, jeżeli nie ma progresji po 1. linii CTH leczenie podtrzymujące **awelumabem** [1] lub
 - ddMVAC w osłonie G-CSF [1], a następnie leczenie podtrzymujące **awelumabem** [1];
- u chorych niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną:
 - gemcytabina/karboplatyna [2A], a następnie, jeżeli nie ma progresji po 1. linii CTH leczenie podtrzymujące **awelumabem** [1] lub

- o atezolizumab [2A] (wyłącznie u pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance guza, lub u których nie można zastosować jakiegokolwiek CTH opartej na platynie, niezależnie od ekspresji PD-L1) lub
- o pembrolizumab [2A] (w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego, u których nie można zastosować jakiegokolwiek CTH opartej na platynie).

Inne rekomendowane schematy to gemcytabina [2A] lub gemcytabina/paklitaksel [2A], a jako schematy użyteczne w wybranych sytuacjach klinicznych wskazano ifosfamid/doksorubicyna/gemcytabina [2A] u pacjentów z dobrą czynnością nerek i w dobrym stanie ogólnym.

Eksperti NCCN wskazują, że największą korzyść z leczenia CTH uzyskują pacjenci bez negatywnych czynników prognostycznych: przerzutów pozawęzłowych i ECOG ≥ 2 . Wpływ wspomnianych czynników na wyniki leczenia ICIs nie zostały w pełni zdefiniowane, niemniej, generalnie, pozostają one negatywnymi wskaźnikami prognostycznymi. U większości pacjentów ryzyko związane z dodaniem paklitakselu do gemcytabiny/cisplatyny przeważa nad korzyścią obserwowaną w RCT. Istotna część pacjentów nie może otrzymać CTH opartej na cisplatynie ze względu na uszkodzenie nerek lub inne choroby współistniejące. Zalecane jest leczenie w ramach badań klinicznych oceniających terapie nowe lub lepiej tolerowane.

W ramach leczenia 2. linii miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego (stadium IV) raka pęcherza moczowego, po CTH opartej na platynie wszystkim pacjentom zalecany jest udział w badaniach klinicznych nad nowymi lekami. Wśród schematów preferowanych dla tej grupy chorych wymieniany jest pembrolizumab [1]. Alternatywne schematy preferowane obejmują: ICIs –niwolumab [2A] lub **awelumab** [2A] lub erdafitynib [2A] (wyłącznie u pacjentów z określonymi zmianami genetycznymi *FGFR3* lub *FGFR2*) lub enfortumab wedotyna-ejfv [2A] (wyłącznie u pacjentów niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną, u których stosowano wcześniej ≥ 1 linię terapii). Inne schematy zalecane to: paklitaksel [2A] lub docetaksel [2A] lub gemcytabina [2A]. Jako schematy użyteczne w wybranych sytuacjach klinicznych, wyróżnianych na podstawie wcześniejszego leczenia wskazano: ifosfamid/doksorubicyna/gemcytabina [2A]; gemcytabina/paklitaksel [2A]; gemcytabina/cisplatyna [2A]; ddMVAC w osłonie G-CSF [2A].

Jeżeli po CTH opartej na platynie PFS > 12 mies. należy rozważyć powtórne leczenie schematem z udziałem platyny, o ile pacjent nadal kwalifikuje się do takiej terapii.

W leczeniu 2. linii miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego (stadium IV) raka pęcherza moczowego, po ICI również zalecane jest włączanie pacjentów do badań klinicznych nowych leków. Schematem preferowanym u chorych niekwalifikujących cisplatyny, u których nie stosowano dotychczas CTH

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

jest gemcytabina/karboplatyna [2A] lub enfortumab wedotyna-ejfv [2A], natomiast u chorych kwalifikujących się do cisplatyny, u których nie stosowano dotychczas CTH gemcytabina/cisplatyna [2A] lub ddMVAC w osłonie G-CSF [2A]. Inne schematy zalecane to: erdafitynib [2A] (wyłącznie u pacjentów z określonymi zmianami genetycznymi *FGFR3* lub *FGFR2*); paklitaksel [2A] lub docetaksel [2A]; gemcytabina [2A]. Schematy użyteczne w wybranych sytuacjach klinicznych, wyróżnianych na podstawie wcześniejszego leczenia to: ifosfamid/dokсорubicyna/gemcytabina [2A]; gemcytabina/paklitaksel [2A].

W kolejnych liniach leczenia miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego (stadium IV) raka pęcherza moczowego (po CTH opartej na platynie i po ICI, o ile pacjent kwalifikował się do takiego leczenia; obok zalecanego włączania pacjentów do badań klinicznych) jako schematy preferowane wskazano: enfortumab wedotyna-ejfv [1] i erdafitynib [2A] (wyłącznie u pacjentów z określonymi zmianami genetycznymi *FGFR3* lub *FGFR2*). Inne schematy zalecane: gemcytabina [2A]; paklitaksel [2A] lub docetaksel [2A]; ifosfamid/dokсорubicyna/gemcytabina [2A]; gemcytabina/paklitaksel [2A]; gemcytabina/cisplatyna [2A]; ddMVAC w osłonie G-CSF [2A] i sacituzumab gowitekan-hziy [2A].

Leczenie przerzutowego raka górnych dróg moczowych: zalecenia dotyczące leczenia systemowego tożsame z w/w zaleceniami dla raka pęcherza moczowego.

2.7.1.1.4 *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*

Zgodnie z zaleceniami *National Institute for Health and Care Excellence* w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka pęcherza moczowego w ramach chemioterapii 1. linii u pacjentów w dobrym stanie sprawności (ECOG 0 lub 1) i z prawidłową czynnością nerek (zwykle definiowaną jako $GFR \geq 60$ ml/min/1,73m²) należy stosować CTH opartą na cisplatynie (schematy takie jak: cisplatyna/gemcytabina i HD-MVAC w osłonie G-CSF). U pacjentów z oceną ECOG 0-2, niekwalifikujących się do podania CTH opartej na cisplatynie, np. z uwagi na zły stan sprawności, nieprawidłową czynność nerek (zwykle definiowaną jako $GFR < 60$ ml/min/1,73m²) lub współchorobowość zalecany jest schemat karboplatyna/gemcytabina (*NICE Pathways 2021*).

Spośród ICIs w ramach 1. linii leczenia rekomenduje się atezolizumab – rekomendowany do stosowania jako opcja w terapii dorosłych, wcześniej nieleczonych pacjentów z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego UC, niekwalifikujących się do CTH opartej na cisplatynie, jeżeli: guz wykazuje ekspresję PD-L1 na poziomie $\geq 5\%$, a lek będzie stosowany z zachowaniem warunków uzgodnionego RSS (*NICE Pathways 2021*).

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

W leczeniu 2. linii należy rozważyć CTH w schemacie gemcytabina/cisplatyna lub HD-MVAC w osłonie G-CSF u pacjentów z rozpoznaniem nieuleczalnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka pęcherza moczowego, u których doszło do progresji po CTH 1. linii, jeżeli:

- czynność nerek jest prawidłowa (zwykle definiowana jako $GFR \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) oraz
- pacjent pozostaje w dobrym stanie sprawności (ECOG 0 lub 1) (*NICE Pathways 2021*).

U pacjentów z rozpoznaniem nieuleczalnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka pęcherza moczowego, niekwalifikujących się do podania CTH opartej na cisplatynie lub niewyrażających zgody na terapię z udziałem cisplatyny można rozważyć CTH w schemacie karboplatyna/paklitaksel lub gemcytabina/paklitaksel (*NICE Pathways 2021*).

Atezolizumab jest rekomendowany jako opcja leczenia dorosłych pacjentów z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego UC, uprzednio leczonych CTH z udziałem platyny, wyłącznie jeżeli: leczenie zostanie zakończone po 2 latach nieprzerwanej terapii lub wcześniej – o ile dojdzie do progresji choroby, a lek będzie dostarczany po cenie odpowiadającej warunkom uzgodnionego RSS (*NICE Pathways 2021*).

Nie zaleca się stosowania pembrolizumabu, niwolumabu oraz winfluniny jako opcji leczenia dorosłych pacjentów z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego UC, uprzednio leczonych CTH z udziałem platyny (rekomendacja ta nie obejmuje osób, które były już leczone pembrolizumabem w ramach NHS przed jej opublikowaniem) (*NICE Pathways 2021*).

2.7.1.1.5 *Société Internationale d'Urologie i International Consultation on Urologic Diseases (SIU-ICUD)*

W 2018 r. eksperci *Société Internationale d'Urologie i International Consultation on Urologic Diseases* (*Merseburger 2019*) opracowali rekomendacje dotyczące leczenia systemowego nieresekcyjnego lub przerzutowego UC pęcherza moczowego. Należy jednak zauważyć, że dokument ten powstał przed rejestracją leku Bavencio do stosowania w leczeniu UC.

W leczeniu 1. linii u pacjentów kwalifikujących się do leczenia cisplatyną zalecane jest stosowanie skojarzonej CTH opartej na cisplatynie: MVAC, ddMVAC lub GC [LOE 1, Grade A]. W podejmowaniu decyzji można stosować stratyfikację wg czynników prognostycznych Bajorina [LOE 2, Grade B]. W przypadku leczenia 1. linii pacjentów niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną rekomenduje się zastosowanie:

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

- u pacjentów z uszkodzeniem nerek, w zaawansowanym wieku lub złym stanie ogólnym – CTH karboplatyna/gemcytabina [LOE 2, Grade B]; nie jest zalecane dodawanie paklitakselu ani innych leków do gemcytabiny/cisplatyny ani gemcytabiny/karboplatyny w tej grupie chorych [LOE 2, Grade C]
- u pacjentów PD-L1(+) można rozważyć immunoterapię pembrolizumabem lub atezolizumabem – na podst. jednoramiennych badań II fazy [LOE 2, Grade C] (*Merseburger 2019*).

W ramach chemioterapii 2. linii zaleca się stratyfikację ryzyka związanego z leczeniem w oparciu o stan sprawności ECOG (PS > 1), poziom hemoglobiny (< 10 g/dl), obecność przerzutów w wątrobie oraz czas od poprzedniej CTH [LOE 2, Grade B]. Decyzja o podaniu CTH 2. linii powinna być uzależniona od stanu sprawności pacjenta, współchorobowości i wieku, jak również woli pacjenta poddania się takiemu leczeniu [LOE 2, Grade B]. Standardowa CTH u pacjentów w złym stanie sprawności (PS > 1) ma marginalną skuteczność; należy rozważyć wdrożenie BSC [LOE 3, Grade C]. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek, u których do progresji doszło > 6 mies. po leczeniu 1. linii, z oceną stanu sprawności 0 lub 1, można rozważyć ponowną CTH opartą na cisplatynie [LOE 3, Grade B]. Winflunina jest terapią zatwierdzoną do stosowania w 2. linii, po CTH opartej na platynie w Europie, ale nie w Ameryce Płn; wdrożenie tej terapii należy rozważyć, jeżeli jest dostępna [LOE 3, Grade B]. W 2. linii można rozważyć zastosowanie CTH – monoterapii lub schematów skojarzonych, w szczególności z udziałem paklitakselu, docetakselu, pemetreksedu, gemcytabiny i karboplatyny [LOE 3, Grade B] (*Merseburger 2019*).

Wydano również rekomendacje dotyczące immunoterapii oraz leczenia ukierunkowanego molekularnie stosowanych w 2. linii leczenia. ICI anty-PD-1/PD-L1 wykazują poprawę ORR i OS, przy mniejszej toksyczności, w porównaniu do CTH pojedynczymi lekami w II linii, po wcześniejszej CTH opartej na platynie. Poziom dowodów przewagi ICI nad CTH jest najwyższy dla pembrolizumabu. W związku z tym ICI powinny być w tym wskazaniu preferowane względem CTH [LOE 2, Grade B]. Ekspresja PD-L1 oceniana w IHC nie jest właściwym predyktorem odpowiedzi na ICI anty-PD-1/PD-L1 [LOE 2, Grade D]. Dowody wspierające stosowanie oceny obciążenia nowotworu mutacjami (TNB, ang. *total mutational burden*) w przewidywaniu odpowiedzi na ICI anty-PD-1/PD-L1 są niewystarczające [LOE 2, Grade D]. Jak zaznaczono innowacyjne terapie UC ukierunkowane molekularnie są pilnie potrzebne [Grade C] (*Merseburger 2019*).

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

2.7.1.1.6 *Canadian Urological Association i Genitourinary Medical Oncologists of Canada (CUA/GUMOC)*

Eksperti *Canadian Urological Association i Genitourinary Medical Oncologists of Canada (CUA/GUMOC)* zalecają w 1. linii leczenia nieresekcyjnego miejscowo zaawansowanego i przerzutowego UC u chorych kwalifikujący się do CTH z udziałem cisplatyny jako preferowany schemat gemcytabina/cisplatyna. W wybranych przypadkach, gdy wskazane jest bardziej agresywne leczenie, można rozważyć ddMVAC w osłonie G-CSF. W przypadku pacjentów niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną preferowany jest schemat: gemcytabina/karboplatyna. U pacjentów niekwalifikujących się do skojarzonej CTH rekomendowane jest stosowanie monoterapii: gemcytabiną, paklitakselem lub docetakselem. Nie jest rekomendowane rutynowe stosowanie immunoterapii w 1. linii leczenia pacjentów niekwalifikujących się do CTH z udziałem cisplatyny (*Warren 2019*). Należy jednak zauważyć, że dokument ten powstał przed rejestracją leku Bavencio do stosowania w leczeniu UC.

W leczeniu 2. linii u pacjentów z progresją, do której doszło w trakcie lub po zakończeniu CTH z udziałem platyny preferowaną terapią jest pembrolizumab – o ile jest dostępny. Jeżeli pembrolizumab nie jest dostępny lub pacjent nie kwalifikuje się do podania tego leku, w większości przypadków preferowaną terapią jest paklitaksel lub docetaksel w monoterapii; racjonalną alternatywę stanowi nab-paklitaksel. U pacjentów, u których do progresji doszło po długotrwałej (> 6 – 12 mies.) odpowiedzi na pierwotne leczenie CTH z udziałem platyny racjonalną opcją jest powtórna CTH oparta na platynie. Kwalifikacja pacjentów do immunoterapii 2. linii nie powinna być prowadzona w oparciu o ocenę ekspresji PD-L1 badaniem IHC (*Warren 2019*).

2.7.1.1.7 *Sociedad Española de Oncología Médica i Spanish Oncology Genitourinary Group (SEOM/SOGUG)*

Eksperti hiszpańskich towarzystw *Sociedad Española de Oncología Médica i Spanish Oncology Genitourinary Group* opracowali w 2018 r. wytyczne dotyczące leczenia miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego UC pęcherza moczowego (*González del Alba 2019*). Należy jednak zauważyć, że dokument ten powstał przed rejestracją leku Bavencio do stosowania w leczeniu UC.

W wytycznych SEOM/SOGUG różnicowano leczenie chorych z uwagi na ich stan sprawności. Za standard postępowania w leczeniu 1. linii pacjentów w dobrym stanie sprawności (*fit*) są uważane schematy gemcytabina/cisplatyna (CG) i MVAC. Schemat GC jest preferowany względem MVAC, głównie z uwagi na lepszy profil toksyczności [LoE 1, GoR A]. Silnie rekomendowane jest wczesne wdrożenie opieki paliatywnej. Jako preferowaną opcję CTH leczenia 1. linii pacjentów w złym stanie sprawności (*unfit*)

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

wskazano schemat gemcytabina/karboplatyna (GCa) [LoE 1, GoR A]. Pembrolizumab lub atezolizumab można rozważyć u chorych z wysoką ekspresją PD-L1 [LoE 3, GoR B]. Silnie rekomendowane jest wczesne wdrożenie opieki paliatywnej (González del Alba 2019).

W ramach leczenia 2. linii w przypadkach progresji po CTH opartej na platynie standardem jest leczenie ICIs PD-1/PD-L1: pembrolizumabem [LoE 1, GoR A], niwolumabem lub atezolizumabem [LoE 2, GoR A]. Leczenie winfluniną stanowi alternatywę dla pacjentów, u których nie jest możliwe zastosowanie leczenia ICIs PD-1/PD-L1 [LoE 1, GoR B]. Silnie rekomendowane jest wczesne wdrożenie opieki paliatywnej (González del Alba 2019).

Jak zaznaczono konieczna jest systematyczna kontrola pacjentów leczonych ICIs w celu natychmiastowego wdrożenia CTH w przypadku progresji. Jeżeli ICI został zastosowany w 1. linii CTH powinna przebiegać na tych samych zasadach, jak u pacjentów uprzednio nieleczonych, tj. standard stanowi CTH oparta na cisplatynie. Jeżeli ICI stosowano w II linii, właściwe wydaje się zastosowanie winfluniny, o ile lek ten jest dostępny; w pozostałych przypadkach można zastosować CTH opartą na taksanie [LoE II, GoR A] (González del Alba 2019).

2.7.1.2 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych

Zalecenia dotyczące leczenia I linii

U chorych na la/mUC kwalifikujących się do leczenia cisplatyną standard stanowi **chemioterapia skojarzona oparta na cisplatynie**. Najczęściej wymienianymi schematami, w niektórych dokumentach z udziałem cisplatyny są protokoły: GC (gemcytabina, cisplatyna) oraz ddMVAC/HD-MVAC (tj. MVAC z intensyfikacją dawki: metotreksat, winblastyna, doksorubicyna, cisplatyna); schematy te w niektórych dokumentach określane są także jako „preferowane” i/lub „najszerzej stosowane”. W odniesieniu do pozostałych schematów z udziałem cisplatyny wymienianych w części dokumentów („standardowy” MVAC bez/z G-CSF oraz PCG – gemcytabina, cisplatyna, paklitaksel) zalecenia są rozbieżne.

W odniesieniu do leczenia chorych niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną wszystkie wzięte pod uwagę towarzystwa naukowe zdecydowanie zalecają **chemioterapię skojarzoną opartą na karboplatynie** – preferencyjnie w schemacie GCa (gemcytabina, karboplatyna). W większości wytycznych wskazano także immunoterapię lekiem z grupy inhibitorów punktów kontrolnych układu odpornościowego anty-PD-1/PD-L1 (ICI, ang. *immune checkpoint inhibitors*) – **pembrolizumabem** lub **atezolizumabem** w monoterapii jako opcję dla chorych z ekspresją ligandu PD-L1 [PD-L1(+)], przy zróżnicowanej sile zaleceń.

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Należy przy tym podkreślić, że zgodnie z większością wytycznych **CTH oparta na karboplatynie** pozostaje właściwą opcją terapii także dla pacjentów PD-L1(+) – przynajmniej do czasu opublikowania wyników badań III fazy wspierających zastosowanie ICIs w tym wskazaniu.

Wydaje się, że standardem leczenia I linii pacjentów, u których nie można zastosować jakiegokolwiek schematu z udziałem związku platyny są **ICIs**. U pacjentów PD-L1(+)/PD-L1(-) można, jak wspomniano wyżej, zastosować monoterapię ICI: **pembrolizumabem** lub **atezolizumabem** (EAU, NCCN). W wytycznych NCCN wymieniono ponadto jako „inne rekomendowane” w I linii leczenia pacjentów niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną dwie chemioterapie niezawierające związku platyny: **gemcytabinę w monoterapii** i **gemcytabinę w skojarzeniu z paklitakselem** (jednak bez uściślenia, w jakich sytuacjach klinicznych należałoby stosować te schematy). Z kolei w wytycznych kanadyjskich (CUA/GUMOC) zalecono stosowanie **gemcytabiny, paklitakselu** lub **docetakselu w monoterapii** u pacjentów niekwalifikujących się do skojarzonej CTH.

Dodatkowo w wytycznych ESMO odniesiono się do stosowania w I linii nowej terapii skojarzonej: **CTH opartej na platynie w połączeniu z ICI – atezolizumabem** (terapia niezarejestrowana jeszcze przez EMA ani FDA). Uznano, że terapia ta nie może być obecnie zalecana do rutynowego stosowania, z uwagi na brak dojrzałych wyników badań klinicznych dotyczących wpływu na całkowite przeżycie.

Zalecenia dotyczące leczenia podtrzymującego

Do zasadności stosowania leczenia podtrzymującego awelumabem u chorych, u których nie doszło do progresji po chemioterapii I linii opartej na platynie odniesiono się w 3 dokumentach: wytycznych ESMO (2020), EAU (2021) i NCCN (2021). Wszystkie te towarzystwa silnie rekomendują (ESMO: I, A; EAU: rekomendacja silna; NCCN: kategoria 1) stosowanie awelumabu we wspomnianym wskazaniu, zarówno u chorych kwalifikujących się do leczenia cisplatyną, jak i u chorych kwalifikujących się wyłącznie do podania schematu opartego na karboplatynie.

W zaleceniach NCCN leczenie podtrzymujące awelumabem ujęto jako etap trzech terapii „preferowanych”: po schematach GC i ddMVAC (u chorych kwalifikujących się do leczenia cisplatyną) oraz po schemacie GCa (u chorych niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną). Również wytyczne EAU wskazują, że leczenie podtrzymujące awelumabem należy zastosować po wymienionych schematach. W wytycznych ESMO mianem „standardu” nadal określana jest CTH oparta na związku platyny (bez zalecenia leczenia podtrzymującego), należy jednak mieć na uwadze, że omawiana rekomendacja została sformułowana w sytuacji braku rejestracji leczenia podtrzymującego awelumabem przez EMA. Warto jednak

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

wskazać, że w 2021 r. awelumab w leczeniu potrzymującym 1 linii raka urotelialnego oceniono na 4 stopień w 5-stopniowej skali oceny korzyści klinicznych ESMO-MAGNITUDE CLINICAL BENEFIT SCORE (MCBS). Oznacza to, że awelumab został uznany przez ESMO za terapię o znacznych korzyściach klinicznych (*ESMO-MCBS 2021*).

Zalecenia dotyczące leczenia II i kolejnych linii Ia/mUC

W drugiej i kolejnych liniach leczenia Ia/mUC wybór terapii uzależniony jest, poza charakterystyką kliniczną pacjenta, od leczenia stosowanego w poprzednich liniach. W przypadku pacjentów, u których doszło do progresji w trakcie lub po ukończeniu CTH opartej na związku platyny, w większości wytycznych zdecydowanie rekomendowane jest leczenie lekiem z grupy **ICI w monoterapii**, niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1; przy czym w trzech dokumentach (ESMO, EAU i SEOM/SOGUG) użyto określenia „standard”. Immunoterapią ocenianą najwyżej w kontekście jakości dostępnych dowodów naukowych jest w tej grupie leków **pembrolizumab**; prawie równie często zalecane są również **atezolizumab** i **niwolumab**, rzadziej – **awelumab** i **durwalumab**.

W przypadku braku możliwości zastosowania immunoterapii anty-PD-1/PD-L1 u pacjentów z chorobą platynooporną do rozważenia pozostaje zastosowanie **innej CTH** (bez udziału związków platyny); zalecenia dotyczące poszczególnych schematów są bardzo zróżnicowane, wymieniane są m.in. monoterapie winfluniną, gemcytabiną, paklitakselem lub docetakselem, schematy skojarzone z udziałem taksanu (należy jednak mieć na uwadze, że ta sama terapia może posiadać przeciwstawne rekomendacje, np. winflunina posiada zarówno rekomendacje pozytywne, jak i negatywne lub jest rekomendowana jako opcja ostatniego wyboru). Inną opcją II linii u chorych po leczeniu CTH opartym na związku platyny, wskazywaną w większości wytycznych (ESMO, NCCN, NICE, CUA/GUMOC, SIU-ICUD) **stanowi powtórna CTH z udziałem platyny (lub cisplatyny** – ESMO, SIU-ICUD) – postępowanie takie można jednak rozważać wyłącznie w przypadku pacjentów, u których poprzednia terapia skutkowała długim przeżyciem wolnym od progresji (ESMO, NCCN - > 12 mies.; CUA/GUMOC - > 6 – 12 mies.; SIU-ICUD - > 6 mies.; NICE – nie określono) i o ile pacjent nadal spełnia kryteria kwalifikacji. Nowe opcje terapii stanowią ponadto **enfortumab vedotin** oraz – wyłącznie dla chorych z określonymi mutacjami *FRFR* – **erdafitynib**; żadna z wymienionych terapii nie została jednak jeszcze zarejestrowana w UE.

U pacjentów, u których do progresji doszło po immunoterapii ICI (i u których nie stosowano jeszcze CTH) generalnie zaleca się zastosowanie **skojarzonej CTH opartej na cisplatynie lub karboplatynie**, zgodnie z algorytmem doboru chemioterapii stosowanym w I linii. U pacjentów niekwalifikujących się do CTH

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

opartej na związku platyny można rozważyć zastosowanie **innych schematów CTH**. Nie zaleca się natomiast sekwencyjnego zastosowania innego inhibitora PD-1/PD-L1. NCCN wymienia w tym wskazaniu także **erdafitynib** (wyłącznie dla chorych z określonymi mutacjami *FGFR*).

Wśród terapii kolejnych linii, u chorych, u których stosowano już CTH opartą na związku platyny, jak i ICI, poszczególne wytyczne wymieniają **chemioterapię** (gemcytabina, paklitaksel i docetaksel – monoterapie lub w schematach skojarzonych, winflunina) oraz nowe leki – **enfortumab wedotin** i **erdafitynib** (ten ostatni wyłącznie dla pacjentów z określonymi mutacjami *FGFR*). W wytycznych EAU podkreślono ponadto, że nie zaleca się sekwencyjnego stosowania immunoterapii (u pacjentów z mUC niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną, opornych na immunoterapię należy rozważyć zastosowanie **CTH** zamiast kolejnej linii immunoterapii). Natomiast w wytycznych ESMO zaznaczono, że leczenie po progresji choroby po CTH 1. linii i podtrzymaniu awelumabem powinno być prowadzone zgodnie z wcześniejszymi wytycznymi terapii choroby odpornej na leczenie – co wskazuje, że także po awelumabie w I linii nie jest zalecane stosowanie w kolejnych liniach innych ICI.

Ponadto autorzy wytycznych podkreślają, że u chorego w progresji po leczeniu I lub kolejnych linii la/mUC należy rozważyć możliwość kwalifikacji do badania klinicznego.

Tabela 11. Przegląd wytycznych klinicznych: leczenie chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego.

Wytyczne (region)	Kluczowe zalecenia								
	1. linia leczenia oraz leczenie podtrzymujące		2. i dalsze linie leczenia						
<p>ESMO 2020 (Europa) [Bellmunt 2014, ESMO eUpdate 2019a, ESMO eUpdate 2019b, ESMO eUpdate 2020] <u>Pierwotne zalecenia z 2014 r</u>: wszystkie zalecenia dotyczące leczenia systemowego zaawansowanego lub przerzutowego UC zostały zaktualizowane.</p>	<p><i>Zalecenia dotyczące leczenia zaawansowanego i przerzutowego UC:</i> <u>Aktualizacja z 2020 r – leczenie podtrzymujące 1. linii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Rekomendacje dotyczące CTH 1. linii – bez zmian w stosunku do poprzedniej aktualizacji. Standard opieki stanowi chemioterapia oparta na związku platyny [I, A]. Najczęściej stosowane są: gemcytabina + cisplatyna oraz gemcytabina + karboplatyna. Za standard uważa się 6 cykli CTH. Awelumab w leczeniu podtrzymującym pacjentów z mUC, u których nie doszło do progresji po CTH 1. linii opartej na platynie (4-6 cykli) związany jest z poprawą OS w porównaniu do BSC [I, A]. Korzyść obserwowano niezależnie od podgrupy chorych, w tym od statusu PD-L1, stosowanego schematu i odpowiedzi na CTH. Profil AEs był spójny ze znanym profilem toksyczności ICI w UC. Terapia nie została jeszcze zatwierdzona przez EMA. Awelumab w leczeniu podtrzymującym jest rekomendowany u chorych z mUC, u których nie doszło do progresji po CTH 1. linii opartej na platynie (4-6 cykli) [I, A], jeżeli tylko jest dostępny. Leczenie po progresji choroby po CTH 1. linii i podtrzymaniu awelumabem powinno być prowadzone zgodnie z wcześniejszymi wytycznymi terapii choroby opornej na leczenie. Pembrolizumab lub atezolizumab pozostają rozsądnymi alternatywami dla CTH opartej na karboplatynie u chorych z mUC z ekspresją ligandu PD-L1 [III, B]. Podsumowanie rekomendacji dla poszczególnych podgrup uprzednio nieleczonych pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym UC: 		<p><i>Zalecenia dotyczące leczenia zaawansowanego i przerzutowego UC:</i> <u>Aktualizacja z 2019 r – leczenie kolejnych linii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> W leczeniu pacjentów z chorobą oporną na platynę standardem jest stosowanie ICI: pembrolizumabu [I, A], atezolizumabu [II, B], niwolumabu [III, B], awelumabu [III, C] i durwalumabu [III, C]. Leczenie powinno być prowadzone do progresji. Leczenie nie powinno być dobierane na podstawie oceny biomarkerów. U pacjentów, u których nie można zastosować terapii anty-PD-1/PD-L1 alternatywę stanowi CTH; zalecić można stosowanie: winfluniny [II, B], doctakselu [III, B] i paklitakselu [III, B], jakkolwiek tylko winflunina została w tym wskazaniu zatwierdzona przez EMA. Leczenie skojarzone z taksanem można zastosować tylko u wybranych pacjentów. Leczenie skojarzone docetaksem z ramucyrumabem nie zostało zatwierdzone do stosowania z uwagi na ograniczoną korzyść kliniczną. W leczeniu pacjentów, u których nie stosowano CTH, z chorobą oporną na ICI, zalecana jest CTH oparta na związku platyny (zalecenia analogiczne do rekomendacji dla CTH 1. linii). Preferowane są schematy cisplatyna/gemcytabina i karboplatyna/gemcytabina [IV B]. Opcją dla chorych z opornością na platynę lub na platynę i ICI z wybranymi zmianami w DNA receptora FGFR (mutacja <i>FGFR2</i> lub <i>FGFR3</i> lub fuzja <i>FGFR3</i>) jest erdafitynib [III, B]; leczenie powinno być prowadzone do progresji; terapia obecnie niezatwierdzona przez EMA. W leczeniu pacjentów z chorobą oporną na platynę i ICI lub u chorych po CTH niekwalifikujących się do ICI rekomendowany jest enfortumab wedotin [III, B]; leczenie powinno być prowadzone do progresji; terapia obecnie niezatwierdzona przez EMA. Podsumowanie rekomendacji: 						
	<p>Charakterystyka pacjenta (Czynniki brane pod uwagę: CrCl < 60 ml/min lub PS2 lub współchorobowość)</p>		<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="1176 1204 1444 1268"></th> <th data-bbox="1444 1204 1691 1268">Leczenie standardowe</th> <th data-bbox="1691 1204 1971 1268">Jeżeli leczenie standardowe nie jest możliwe</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1176 1268 1444 1334">Choroba oporna na platynę</td> <td data-bbox="1444 1268 1691 1334">ICI [I, A]</td> <td data-bbox="1691 1268 1971 1334">CTH [II, B] Enfortumab wedotin [III, B]</td> </tr> </tbody> </table>		Leczenie standardowe	Jeżeli leczenie standardowe nie jest możliwe	Choroba oporna na platynę	ICI [I, A]	CTH [II, B] Enfortumab wedotin [III, B]
	Leczenie standardowe	Jeżeli leczenie standardowe nie jest możliwe							
Choroba oporna na platynę	ICI [I, A]	CTH [II, B] Enfortumab wedotin [III, B]							
Bavencio (awelumab)	<p>w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny</p>								

Wytyczne (region)	Kluczowe zalecenia		
	1. linia leczenia oraz leczenie podtrzymujące	2. i dalsze linie leczenia	
Niekwalifikujący się do leczenia opartego na cisplatinie, ekspresja PD-L1 nieznana lub PD-L1(-)	Gemcytabina/karboplatyna [II, B], a następnie, w przypadku braku progresji podczas CTH, leczenie podtrzymujące awelumabem [I, A]	Choroba oporna na platynę ze zmianami FGFR w DNA Uptynęło > 1 roku od CTH 1. linii	ICI [I, A] Erdafitynib [III, B]
Niekwalifikujący się do leczenia opartego na cisplatinie, PD-L1(+)	Gemcytabina/karboplatyna [II, B], a następnie, w przypadku braku progresji podczas CTH, leczenie podtrzymujące awelumabem [I, A] lub Atezolizumab lub pembrolizumab [III, B]	Choroba oporna na ICI, jeżeli nie stosowano jeszcze CTH Choroba oporna na CTH opartą na platynie i na ICI	CTH [II, B] Powtórnie CTH oparta na cisplatinie [IV, B] CTH oparta na platynie [IV, B] Enfortumab wedotin [III, B] Erdafitynib [III, B] (wybrane zmiany FGFR w DNA) CTH [II, B]

Aktualizacja z 2019 r – leczenie 1. linii:

- **CTH z udziałem cisplatyny** stanowi standard leczenia z zaawansowanym lub przerzutowym UC w stanie ogólnym wystarczająco dobrym do tolerancji cisplatyny. Akceptowalnych jest szereg schematów, jakkolwiek najszerzej stosowanym jest **gemcytabina/cisplatyna** [I, A].
- Alternatywę wobec w/w u wybranych pacjentów stanowią schematy: **MVAC** (dd metotreksat, winblastyna, doksorubicyna, cisplatyna) [I, B], **MVAC z G-CSF** [I, B] oraz **gemcytabina/cisplatyna/paklitaksel** [I, C].
- Nie jest rekomendowany schemat **gemcytabina/cisplatyna/bewacyzumab**.
- **Skojarzenie CTH opartej na platynie z atezolizumabem** nie może być obecnie zalecone do rutynowego stosowania z uwagi na brak dojrzałych wyników OS.
- U pacjentów niekwalifikujących się (*unfit*) do podania CTH z udziałem cisplatyny zalecana jest CTH oparta na karboplatynie. Preferowany schemat to **karboplatyna/gemcytabina** [II, B].
- U pacjentów w generalnie dobrym stanie ogólnym (PS 0-1), bez współchorobowości i CrCL w zakresie 50-60 ml/min można rozważyć schemat **cisplatyna/gemcytabina** [III/B] z lub bez podziału dawki (*split-dose*) cisplatyny [III, B].
- Standardem jest **6 cykli CTH**, jakkolwiek u niektórych pacjentów właściwe może być podanie mniejszej liczby cykli, w celu redukcji skumulowanej toksyczności.
- **Pembrolizumab** [III, B] lub **atezolizumab** [II, B] stanowią uzasadniony wybór u chorych PD-L1(+), niekwalifikujących się do CTH opartej na cisplatinie. Leczenie

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Wytyczne (region)	Kluczowe zalecenia										
	1. linia leczenia oraz leczenie podtrzymujące	2. i dalsze linie leczenia									
	<p>powinno być prowadzone do progresji; leczenie po progresji nie jest rekomendowane.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie osiągnięto konsensusu w odniesieniu do tego, czy ICIs powinny być rekomendowane u chorych PD-L1(-), niekwalifikujących się do jakiegokolwiek CTH. • Podsumowanie rekomendacji dla poszczególnych podgrup uprzednio nieleczonych pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym UC: 										
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Charakterystyka pacjenta</th> <th>Zalecana niezależnie od ekspresji PD-L1</th> <th>terapia, PD-L1(+)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CrCl > 60 ml/min</td> <td colspan="2">CTH oparta na cisplatynie [I, A]</td> </tr> <tr> <td>CrCl < 60 ml/min lub PS2 lub współchorobowość</td> <td>Gemcytabina/karboplatyna [II, B]</td> <td>Atezolizumab [III, B] Pembrolizumab [III, B]</td> </tr> </tbody> </table>	Charakterystyka pacjenta	Zalecana niezależnie od ekspresji PD-L1	terapia, PD-L1(+)	CrCl > 60 ml/min	CTH oparta na cisplatynie [I, A]		CrCl < 60 ml/min lub PS2 lub współchorobowość	Gemcytabina/karboplatyna [II, B]	Atezolizumab [III, B] Pembrolizumab [III, B]	
Charakterystyka pacjenta	Zalecana niezależnie od ekspresji PD-L1	terapia, PD-L1(+)									
CrCl > 60 ml/min	CTH oparta na cisplatynie [I, A]										
CrCl < 60 ml/min lub PS2 lub współchorobowość	Gemcytabina/karboplatyna [II, B]	Atezolizumab [III, B] Pembrolizumab [III, B]									

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

**NCCN 2021,
wersja 5.2021
(USA)**
[NCCN 5.20201]

Leczenie 1. linii miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego (stadium IV) raka pęcherza moczowego:

- Schematy zalecane u chorych kwalifikujących się do leczenia cisplatiną:
 - preferowane:
 - **gemcytabina/cisplatina** [1], a następnie, jeżeli nie ma progresji po 1. linii CTH – **leczenie podtrzymujące awelumabem** [1];
 - **ddMVAC w osłonie G-CSF** [1], a następnie **leczenie podtrzymujące awelumabem** [1].
- Schematy zalecane u chorych niekwalifikujących się do leczenia cisplatiną:
 - preferowane:
 - **gemcytabina/karboplatyna** [2A], a następnie, jeżeli nie ma progresji po 1. linii CTH – **leczenie podtrzymujące awelumabem** [1];
 - **atezolizumab** [2A] (wyłącznie u pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance guza#, lub u których nie można zastosować jakiegokolwiek CTH opartej na platynie, niezależnie od ekspresji PD-L1);
 - **pembrolizumab** [2A] (w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego, u których nie można zastosować jakiegokolwiek CTH opartej na platynie);
 - inne rekomendowane:
 - **gemcytabina** [2A];
 - **gemcytabina/paklitaksel** [2A];
 - użyteczne w wybranych sytuacjach klinicznych:
 - **ifosfamid/doksorubicyna/gemcytabina** [2A] (u pacjentów z dobrą czynnością nerek i w dobrym stanie ogólnym).

Leczenie 2. linii miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego (stadium IV) raka pęcherza moczowego, po CTH opartej na platynie:

- Zalecane jest włączanie pacjentów do badań klinicznych nowych leków.
- Schematy preferowane:
 - **pembrolizumab** [1].
- Alternatywne schematy preferowane:
 - ICIs: **niwolumab** [2A] lub **awelumab** [2A];
 - **erdafitynib** [2A] (wyłącznie u pacjentów z określonymi zmianami genetycznymi *FGFR3* lub *FGFR2*);
 - **enfortumab wedotyna-ejfv** [2A] (wyłącznie u pacjentów niekwalifikujących się do leczenia cisplatiną, u których stosowano wcześniej ≥ 1 linię terapii).
- Inne schematy zalecane:
 - **paklitaksel** [2A] lub **docetaksel** [2A];
 - **gemcytabina** [2A].
- Schematy użyteczne w wybranych sytuacjach klinicznych, wyróżnianych na podstawie wcześniejszego leczenia:
 - **ifosfamid/doksorubicyna/gemcytabina** [2A];
 - **gemcytabina/paklitaksel** [2A];
 - **gemcytabina/cisplatina** [2A];
 - **ddMVAC w osłonie G-CSF** [2A].
- Jeżeli po CTH opartej na platynie PFS > 12 mies. należy rozważyć powtórne leczenie schematem z udziałem platyny, o ile pacjent nadal kwalifikuje się do takiej terapii.

Leczenie 2. linii miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego (stadium IV) raka pęcherza moczowego, po ICI:

- Zalecane jest włączanie pacjentów do badań klinicznych nowych leków.
- Schematy preferowane u chorych niekwalifikujących cisplatiną, u których nie stosowano dotychczas CTH:
 - **gemcytabina/karboplatyna** [2A];
 - **enfortumab wedotyna-ejfv** [2A]
- Schematy preferowane u chorych kwalifikujących się do cisplatiną, u których nie stosowano dotychczas CTH:
 - **gemcytabina/cisplatina** [2A];
 - **ddMVAC w osłonie G-CSF** [2A].
- Inne schematy zalecane:
 - **erdafitynib** [2A] (wyłącznie u pacjentów z określonymi zmianami genetycznymi *FGFR3* lub *FGFR2*);
 - **paklitaksel** [2A] lub **docetaksel** [2A];

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Wytyczne (region)	Kluczowe zalecenia	
	1. linia leczenia oraz leczenie podtrzymujące	2. i dalsze linie leczenia
EAU 2021 (Europa) [Witjes 2020, Witjes 2021, Rouprêt 2021]	<p><i>Zalecenia dotyczące leczenia przerzutowego raka pęcherza moczowego:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie 1. linii u chorych kwalifikujących się do podania cisplatyny – należy zastosować skojarzoną CTH z udziałem cisplatyny w schemacie GC (gemcytabina/cisplatyna), ddMVAC a następnie, w przypadku braku progresji podczas CTH, leczenie podtrzymujące awelumabem [rekomendacja silna]; • Leczenie 1. linii u chorych niekwalifikujących się do podania cisplatyny, kwalifikujących się do podania karboplatyny – należy zastosować gemcytabina/karboplatyna [II, B], a następnie, w przypadku braku progresji podczas CTH, leczenie podtrzymujące awelumabem [rekomendacja silna] 	<ul style="list-style-type: none"> o gemcytabina [2A]. • Schematy użyteczne w wybranych sytuacjach klinicznych, wyróżnianych na podstawie wcześniejszego leczenia: <ul style="list-style-type: none"> o ifosfamid/doksorubicyna/gemcytabina [2A]; o gemcytabina/paklitaksel [2A]. <p><i>Kolejne linie leczenia miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego (stadium IV) raka pęcherza moczowego (po CTH opartej na platynie i po ICI, o ile pacjent kwalifikował się do takiego leczenia):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zalecane jest włączanie pacjentów do badań klinicznych nowych leków. • Schematy preferowane: <ul style="list-style-type: none"> o enfortumab wedotyna-ejfv [1]; o erdafitynib [2A] (wyłącznie u pacjentów z określonymi zmianami genetycznymi <i>FGFR3</i> lub <i>FGFR2</i>). • Inne schematy zalecane: <ul style="list-style-type: none"> o gemcytabina [2A]; o paklitaksel [2A] lub docetaksel [2A]; o ifosfamid/doksorubicyna/gemcytabina [2A]; o gemcytabina/paklitaksel [2A]; o gemcytabina/cisplatyna [2A]; o ddMVAC w osłonie G-CSF [2A]; o sacituzumab gowitekan-hziy[2A]. <p><i>Zalecenia dotyczące leczenia przerzutowego raka pęcherza moczowego:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie 2. linii u chorych w progresji, do której doszło w trakcie lub po ukończeniu CTH opartej na platynie w leczeniu mUC należy zastosować ICI pembrolizumab [na schemacie „schematy standardowe” wymieniono jednak również atezolizumabu lub niwolumabu lub awelumabu lub durwalumabu lub udział w badaniach klinicznych [rekomendacja silna]. • W kolejnych liniach leczenia pacjentów z mUC zaleca się kwalifikację do badań klinicznych nad nowymi lekami (np. enfortumab wedotyna lub sacituzumab gowitekan), a w przypadku chorych z zmianami genetycznymi <i>FGFR3</i> inhibitory kinazy tyrozynowej FGFR (erdafitynib) [rekomendacja silna]. Zgodnie z

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Wytyczne (region)	Kluczowe zalecenia	
	1. linia leczenia oraz leczenie podtrzymujące	2. i dalsze linie leczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie 1. linii u chorych niekwalifikujący się do leczenia opartego na cisplatynie/karboplatynie, PD-L1(+)/PD-L1(-)– atezolizumab lub pembrolizumab [rekomendacja słaba]; BSC (opcja zaznaczona na schemacie) <p><i>Zalecenia dotyczące leczenia przerzutowego raka górnych dróg moczowych:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie 1. linii u chorych kwalifikujących się do podania cisplatyny: <ul style="list-style-type: none"> ○ Należy zastosować skojarzoną CTH z udziałem cisplatyny w schemacie GC (gemcytabina/cisplatyna), MVAC (metotreksat, winblastyna, dokсорubicyna, cisplatyna) – preferencyjnie z G-CSF, HD-MVAC z G-CSF lub PCG (paklitaksel, gemcytabina, cisplatyna) [rekomendacja silna]. ○ Nie należy stosować CTH opartej na karboplatynie lub bez udziału związków platyny [rekomendacja silna]. • Leczenie 1. linii u chorych niekwalifikujących się (<i>unfit</i>) do podania cisplatyny (PS 2 lub GFR < 60 ml/min): <ul style="list-style-type: none"> ○ U chorych PD-L1(+) można zastosować ICI - pembrolizumab lub atezolizumab [rekomendacja słaba]. ○ U chorych PD-L1(-) należy zastosować CTH opartą na karboplatynie [rekomendacja silna]. • Leczenie 2. linii: <ul style="list-style-type: none"> ○ U chorych w progresji, do której doszło w trakcie lub po ukończeniu CTH opartej na platynie w leczeniu mUTUC należy zastosować ICI pembrolizumab [rekomendacja silna]. ○ U chorych w progresji, do której doszło w trakcie lub po ukończeniu CTH opartej na platynie w leczeniu mUTUC należy zastosować ICI atezolizumab [rekomendacja silna]. ○ Winfluninę należy stosować u pacjentów z mUTUC jako kolejną linię leczenia wyłącznie jeżeli leczenie ICI ani skojarzona CTH ani leczenie inhibitorem FGFR3 nie jest możliwe; alternatywą jest stosowanie winfluniny jako leczenia III lub kolejnej linii [rekomendacja silna]. 	<p>zamieszczonym schematem leczenia możliwe jest również leczenie CTH: paklitakselem lub docetakselem lub winfluniną</p> <p><i>Zalecenia dotyczące leczenia przerzutowego raka górnych dróg moczowych:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • W leczeniu 2. linii u chorych z progresją w trakcie/po leczeniu CTH opartej na pochodnych cisplatyny zaleca się pembrolizumab, atezolizumab lub niwolumab [rekomendacja silna]. Jeśli zastosowanie skojarzonej CTH lub ICI nie jest możliwe zaleca się winfluninę [rekomendacja silna]
<p>NICE 2021 (Anglia i Walia) [NICE Pathways 2021]</p>	<p><i>Zalecenia dotyczące leczenia miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka pęcherza moczowego.</i></p> <p><u>Chemioterapia 1. linii:</u></p>	<p><i>Zalecenia dotyczące leczenia miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka pęcherza moczowego.</i></p> <p><u>Leczenie 2. linii:</u></p>

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Wytyczne (region)	Kluczowe zalecenia	
	1. linia leczenia oraz leczenie podtrzymujące	2. i dalsze linie leczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów w dobrym stanie sprawności (ECOG 0 lub 1) i z prawidłową czynnością nerek (zwykle definiowaną jako $GFR \geq 60$ ml/min/1,73m²): CTH oparta na cisplatynie (schematy takie jak: cisplatyna/gemcytabina i HD-MVAC w osłonie G-CSF). • U pacjentów z oceną ECOG 0-2, niekwalifikujących się do podania CTH opartej na cisplatynie, np. z uwagi na zły stan sprawności, nieprawidłową czynność nerek (zwykle definiowaną jako $GFR < 60$ ml/min/1,73m²) lub współchorobowość: karboplatyna/gemcytabina. <p><u>Inhibitory punktów kontrolnych w 1. linii leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Atezolizumab - rekomendowany do stosowania w ramach CDF* jako opcja w terapii dorosłych, wcześniej nieleczonych pacjentów z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego UC, niekwalifikujących się do CTH opartej na cisplatynie, jeżeli: • guz wykazuje ekspresję PD-L1 na poziomie $\geq 5\%$; • będzie stosowany z zachowaniem warunków uzgodnionego RSS. 	<ul style="list-style-type: none"> • Należy rozważyć CTH w schemacie gemcytabina/cisplatyna lub HD-MVAC w osłonie G-CSF u pacjentów z rozpoznaniem nieuleczalnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka pęcherza moczowego, u których doszło do progresji po CTH 1. linii, jeżeli: <ul style="list-style-type: none"> ○ czynność nerek jest prawidłowa (zwykle definiowana jako $GFR \geq 60$ ml/min/1,73 m²) ○ pacjent pozostaje w dobrym stanie sprawności (ECOG 0 lub 1). • Należy rozważyć CTH w schemacie karboplatyna/paklitaksel lub gemcytabina/paklitaksel u pacjentów z rozpoznaniem nieuleczalnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka pęcherza moczowego, niekwalifikujących się do podania CTH opartej na cisplatynie lub niewyrażających zgody na terapię z udziałem cisplatyny. • Atezolizumab - rekomendowany jako opcja leczenia dorosłych pacjentów z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego UC, uprzednio leczonych CTH z udziałem platyny, wyłącznie jeżeli: <ul style="list-style-type: none"> ○ leczenie atezolizumabem zostanie zakończone po 2 latach nieprzerwanej terapii lub wcześniej – o ile dojdzie do progresji choroby; ○ będzie dostarczany po cenie odpowiadającej warunkom uzgodnionego RSS.
CUA/GUMOC 2019 (Kanada) [Warren 2019]	<p><i>Leczenie nieresekcyjnego, miejscowo zaawansowanego i przerzutowego UC</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie systemowe 1. linii: <ul style="list-style-type: none"> ○ pacjenci kwalifikujący się do CTH z udziałem cisplatyny: <ul style="list-style-type: none"> ▪ preferowany schemat: gemcytabina/cisplatyna; w wybranych przypadkach, gdy wskazane jest bardziej agresywne leczenie, można rozważyć ddMVAC w osłonie G-CSF; ▪ dotychczas nie ukończono badań klinicznych wspierających stosowanie immunoterapii w 1. linii leczenia chorych kwalifikujących się do leczenia cisplatyną, niemniej liczne badania są w toku; ○ pacjenci niekwalifikujący się do CTH z udziałem cisplatyny: <ul style="list-style-type: none"> ▪ preferowany schemat: gemcytabina/karboplatyna; 	<p><i>Leczenie nieresekcyjnego, miejscowo zaawansowanego i przerzutowego UC</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie systemowe 2. linii: <ul style="list-style-type: none"> ○ pacjenci w progresji, do której doszło w trakcie lub po zakończeniu CTH z udziałem platyny preferowaną terapią jest pembrolizumab – o ile jest dostępny; ○ jeżeli pembrolizumab nie jest dostępny lub pacjent nie kwalifikuje się do podania tego leku, w większości przypadków preferowaną terapią jest paklitaksel lub docetaksel w monoterapii; racjonalną alternatywę stanowi nab-paklitaksel; ○ u pacjentów, u których do progresji doszło po długotrwałej (> 6 – 12 mies.) odpowiedzi na pierwotne leczenie CTH z udziałem platyny racjonalną opcją jest powtórna CTH oparta na platynie;

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Wytyczne (region)	Kluczowe zalecenia	
	1. linia leczenia oraz leczenie podtrzymujące	2. i dalsze linie leczenia
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ u pacjentów niekwalifikujących się do skojarzonej CTH rekomendowane jest stosowanie monoterapii: gemcytabiną, paklitaksemem lub docetaksemem; ▪ nie jest rekomendowane rutynowe stosowanie immunoterapii w 1. linii leczenia pacjentów niekwalifikujących się do CTH z udziałem cisplatyny. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ kwalifikacja pacjentów do immunoterapii 2. linii nie powinna być prowadzona w oparciu o ocenę ekspresji PD-L1 badaniem IHC.
SIU-ICUD 2018 (międzynarodowe) <i>[Merseburger 2019]</i>	<p><i>Leczenie nieresekcyjnego lub przerzutowego UC pęcherza moczowego</i></p> <p><u>Leczenie I linii u pacjentów kwalifikujących się do leczenia cisplatyną:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zalecane stosowanie skojarzonej CTH opartej na cisplatynie: MVAC, ddMVAC lub GC [LOE 1, <i>Grade</i> A]. • W podejmowaniu decyzji można stosować stratyfikację wg czynników prognostycznych Bajorina [LOE 2, <i>Grade</i> B]. <p><u>Leczenie I linii u pacjentów niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z uszkodzeniem nerek, w zaawansowanym wieku lub złym stanie ogólnym, rekomendowanym leczeniem 1. linii jest CTH karboplatyna/gemcytabina [LOE 2, <i>Grade</i> B]. • Nie jest zalecane dodawanie paklitakselu ani innych leków do gemcytabiny/cisplatyny ani gemcytabiny/karboplatyny w tej grupie chorych [LOE 2, <i>Grade</i> C]. • U pacjentów niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną PD-L1(+) można rozważyć zastosowanie w 1. linii immunoterapię pembrolizumabem lub atezolizumabem – na podst. jednoramiennych badań II fazy [LOE 2, <i>Grade</i> C]. 	<p><i>Leczenie nieresekcyjnego lub przerzutowego UC pęcherza moczowego</i></p> <p><u>Chemioterapia II linii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Stratyfikacji ryzyka w tej grupie chorych można dokonywać w oparciu o stan sprawności ECOG (PS > 1), poziom hemoglobiny (< 10 g/dl), obecność przerzutów w wątrobie oraz czas od poprzedniej CTH [LOE 2, <i>Grade</i> B]. • Decyzja o podaniu CTH 2. linii powinna być uzależniona od stanu sprawności pacjenta, współchorobowości i wieku, jak również woli pacjenta poddania się takiemu leczeniu [LOE 2, <i>Grade</i> B]. • Standardowa CTH u pacjentów w złym stanie sprawności (PS > 1) ma marginalną skuteczność; należy rozważyć wdrożenie BSC [LOE 3, <i>Grade</i> C]. • U pacjentów z prawidłową czynnością nerek, u których do progresji doszło > 6 mies. po leczeniu 1. linii, z oceną stanu sprawności 0 lub 1, można rozważyć ponowną CTH opartą na cisplatynie [LOE 3, <i>Grade</i> B]. • Winflunina jest terapią zatwierdzoną do stosowania w II linii, po CTH opartej na platynie, w Europie ale nie w Ameryce Płn; wdrożenie tej terapii należy rozważyć, jeżeli jest dostępna [LOE 3, <i>Grade</i> B]. • W II linii można rozważyć zastosowanie CTH – monoterapii lub schematów skojarzonych, w szczególności z udziałem paklitakselu, docetakselu, pemetreksedu, gemcytabiny i karboplatyny [LOE 3, <i>Grade</i> B]. <p><u>Immunoterapia II linii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ICIs anty-PD-1/PD-L1 wykazują poprawę ORR i OS, przy mniejszej toksyczności, w porównaniu do CTH pojedynczymi lekami w II linii, po wcześniejszej CTH opartej na platynie. Poziom dowodów przewagi ICI nad CTH jest najwyższy dla pembrolizumabu. W związku z tym ICIs powinny być w tym wskazaniu preferowane względem CTH [LOE 2, <i>Grade</i> B]. • Ekspresja PD-L1 oceniana w IHC nie jest właściwym predyktorem odpowiedzi na

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Wytyczne (region)	Kluczowe zalecenia	
	1. linia leczenia oraz leczenie podtrzymujące	2. i dalsze linie leczenia
SEOM/SOGUG 2018, Hiszpania [González del Alba 2019]	<p><i>Leczenie miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego UC pęcherza moczowego</i></p> <p><u>Leczenie I linii pacjentów w dobrym stanie sprawności (fit):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Za standard są uważane schematy gemcytabina/cisplatyna (CG) i MVAC. Schemat GC jest preferowany względem MVAC, głównie z uwagi na lepszy profil toksyczności [LoE 1, GoR A]. • Silnie rekomendowane jest wczesne wdrożenie opieki paliatywnej. <p><u>Leczenie I linii pacjentów w złym stanie sprawności (unfit):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Za preferowaną opcję CTH należy uważać gemcytabina/karboplatyna (GCa) [LoE 1, GoR A]. • Pembrolizumab lub atezolizumab można rozważyć u chorych z wysoką ekspresją PD-L1 [LoE 3, GoR B]. • Silnie rekomendowane jest wczesne wdrożenie opieki paliatywnej. 	<p>ICI anty-PD-1/PD-L1 [LOE 2, Grade D].</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dowody wspierające stosowanie oceny obciążenia nowotworu mutacjami (TNB, ang. <i>total mutational burden</i>) w przewidywaniu odpowiedzi na ICI anty-PD-1/PD-L1 są niewystarczające [LOE 2, Grade D]. <p><u>Leczenie ukierunkowane molekularnie:</u></p> <p>Innowacyjne terapie UC ukierunkowane molekularnie są pilnie potrzebne [Grade C].</p> <p><i>Leczenie miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego UC pęcherza moczowego</i></p> <p><u>Leczenie II linii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadkach progresji po CTH opartej na platynie standardem jest leczenie ICIs PD-1/PD-L1: pembrolizumabem [LoE 1, GoR A], niwolumabem lub atezolizumabem [LoE 2, GoR A]. • Leczenie winfluniną stanowi alternatywę dla pacjentów, u których nie jest możliwe zastosowanie leczenia ICIs PD-1/PD-L1 [LoE 1, GoR B]. • Silnie rekomendowane jest wczesne wdrożenie opieki paliatywnej. <p><u>Leczenie po niepowodzeniu terapii ICIs:</u></p> <p>Konieczna jest systematyczna kontrola pacjentów leczonych ICIs w celu natychmiastowego wdrożenia CTH w przypadku progresji. Jeżeli ICI został zastosowany w I linii CTH powinna przebiegać na tych samych zasadach, jak u pacjentów uprzednio nieleczonych, tj. standard stanowi CTH oparta na cisplatynie. Jeżeli ICI stosowano w II linii, właściwe wydaje się zastosowanie winfluniny, o ile lek ten jest dostępny; w pozostałych przypadkach można zastosować CTH opartą na taksanie [LoE II, GoR A].</p>

† w wytycznych ujęto wyłącznie wybrane zalecenia konsensusu EAU-ESMO (Horwich 2019, Witjes 2020c), w odniesieniu do których uzyskano predefiniowany próg konsensusu we wszystkich trzech grupach reprezentujących zaangażowane strony (urologi, onkolodzy, inni specjaliści), tj. $\geq 70\%$ za i $\leq 15\%$ przeciw lub *vice versa*; konsensus dotyczył zaleceń odnoszących się do problemów, które prawdopodobnie nie będą przedmiotem prospektywnych badań porównawczych;

* *Cancer Drugs Fund*;

‡ komórki odpornościowe infiltrujące guza pokrywające $\geq 5\%$ powierzchni guza, test SP142;

^ CPS ≥ 10 (Combined Positive Score), test 22C3;

€ W wytycznych EAU błędnie podano „kwalifikujących się”, zapis skorygowano na podst. oryginalnego dokumentu EAU-ESMO

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

2.7.2 Leczenie zarejestrowane i finansowane w Polsce

W poniższym rozdziale omówiono status rejestracyjny i refundacyjny terapii zalecanych wytycznymi klinicznymi w leczeniu raka urotelialnego.

Immunoterapia i inne leki ukierunkowane molekularnie

Analizowana terapia awelumabem jest obecnie zatwierdzona na terenie Unii Europejskiej, jako leczenie podtrzymujące pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym UC, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

W leczeniu I linii la/mUC na terytorium Unii Europejskiej zarejestrowane są obecnie dwa produkty lecznicze: Tecentriq (atezolizumab) i Keytruda (pembrolizumab) – oba leki w I linii leczenia mogą być stosowane wyłącznie u chorych niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną, z odpowiednią ekspresją PD-L1.

W leczeniu II i kolejnych linii la/mUC w UE zarejestrowane są 3 leki anty-PD-1/PD-L1: atezolizumab, pembrolizumab i niwolumab – wszystkie u pacjentów, u których doszło do progresji po wcześniejszej CTH z udziałem związków platyny. W USA w tym wskazaniu zarejestrowane są, poza wymienionymi produktami leczniczymi, także awelumab i durwalumab. Ponadto w USA zarejestrowany jest małocząsteczkowy inhibitor kinazy tyrozynowej erdafitynib (Balversa), którego stosowanie ograniczone jest do chorych z mutacjami genetycznymi *FGFR3* lub *FGFR2*. Ponadto w chwili obecnie trwa procedura rejestracyjna w EMA dla enfortumab wedotyna-ejfv, w leczeniu la/mUC u chorych uprzednio stosujących inhibitory PD-PD-L1 i CHT z udziałem związków platyny w leczeniu neoadjuwantowym lub adjuwantowym stadium miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego (*OncLive 2021*); lek jest już zarejestrowany na terenie USA.

Obecnie żadna z immunoterapii anty-PD-1/anty-PD-L1 nie jest refundowana w Polsce, ani w I linii leczenia, ani w żadnej z kolejnych. W Polsce obecnie w leczeniu zarówno pierwszej, jak i kolejnych linii UC, refundacją objęta jest więc wyłącznie klasyczna chemioterapia, pacjenci nie mogą skorzystać z dedykowanego programu lekowego, odmiennie niż ma to miejsce w innych nowotworach urologicznych np. raku prostaty czy nerki. W tabeli poniżej zestawiono immunoterapeutyki i inne leki ukierunkowane molekularnie stosowane w leczeniu raka urotelialnego wraz ze wskazaniami rejestracyjnymi i wskazaniami objętymi refundacją w Polsce (Tabela 12).

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Tabela 12. Wskazania rejestracyjne i refundacyjne terapii celowanych stosowanych w leczeniu raka urotelialnego.

INN [Nazwa] (mechanizm)	AWELUMAB [Bavencio] (ICI anty PD-L1)	ATEZOLIZUMAB [Tecentriq] (ICI anty PD-L1)	PEMBROLIZUMAB [Keytruda] (ICI anty PD-1)	NIWOLUMAB [Opdivo] (ICI anty PD-1)	DURWALUMAB [Imfinzi] (ICI anty PD-L1)	ERDAFITYNIB [Balversa] (TKI)	ENFORTUMAB WEDOTYNA-ejfv [Padcev] (koniugat lek z przeciwciałem)
Wskazanie rejestracyjne	Wskazany do stosowania w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym UC, <u>którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny.</u>	<ul style="list-style-type: none"> Wskazany w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym UC: <ul style="list-style-type: none"> po wcześniejszej chemioterapii zawierającej związek platyny lub <u>u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia cisplatiną i u których ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 5\%$.</u> 	<ul style="list-style-type: none"> Wskazany w monoterapii w leczeniu UC miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny. Wskazany w monoterapii w leczeniu UC miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, <u>które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatinę i u których łączny wynik pozytywny CPS (z ang. <i>Combines Positive Score</i>) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10.</u> 	<ul style="list-style-type: none"> Wskazany w monoterapii w leczeniu nieoperacyjnego UC miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny. 	Brak wskazań w leczeniu UC.	Brak rejestracji na terenie UE.	Brak rejestracji na terenie UE.

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

INN [Nazwa] (mechanizm)	AWELUMAB [Bavencio] (ICI anty PD-L1)	ATEZOLIZUMAB [Tecentriq] (ICI anty PD-L1)	PEMBROLIZUMAB [Keytruda] (ICI anty PD-1)	NIWOLUMAB [Opdivo] (ICI anty PD-1)	DURWALUMAB [Imfinzi] (ICI anty PD-L1)	ERDAFITYNIB [Balversa] (TKI)	ENFORTUMAB WEDOTYNA-ejfv [Padcev] (koniugat lek z przeciwciałem)
Wskazanie refundacyjne	Brak wskazań w leczeniu UC. Finansowany w ramach programu lekowego B.117.	Brak wskazań w leczeniu UC. Finansowany w ramach programu lekowego B.6.	Brak wskazań w leczeniu UC. Finansowany w ramach programów lekowych: B.6.; B.59.	Brak wskazań w leczeniu UC. Finansowany w ramach programów lekowych: B.6.; B.10.; B.52.; B.59.; B.100.	Brak wskazań w leczeniu UC. Finansowany w ramach programu lekowego B.6.	-	-

^ status rejestracyjny na podstawie informacji na stronie ema.europa.eu (stan na dzień 28.09.2021); status refundacji w leczeniu UC zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia; B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”; B.10. „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”; B.52. „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi”; B.59. „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”; B.100. „Leczenie odpornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 81)”; B.117. „Leczenie raka z komórek Merkla awelumabem (ICD-10 C44)”.

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Chemioterapia

W zakresie klasycznej chemioterapii, która zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej znajduje zastosowanie w leczeniu raka urotelialnego, stosuje się cisplatynę, gemcytabinę, karboplatynę, metotreksat, winblastynę, doksorubicynę oraz paklitaksel. Z wyjątkiem winblastyny (stanowiącej składnik stosowanych w leczeniu I linii UC schematów MVAC i ddMVAC) i winfluniny, wszystkie wymienione preparaty są objęte refundacją w warunkach polskich we wskazaniu leczenia nowotworu złośliwego pęcherza moczowego. Oprócz tego, w powyższym wskazaniu finansowaniem ze środków publicznych, pomimo braku takiej rejestracji w Polsce (zastosowanie *off-label*), objęte są następujące chemioterapeutyki: cyklofosfamid, dakarbazyna, etopozyd, fluorouracyl, ifosfamid, irynotekan, tiotepa oraz winkrystyna i winorelbina (MZ 21/10/2021).

W tabeli poniżej zestawiono wskazania rejestracyjne i refundacyjne klasycznych chemioterapeutyków stosowanych w leczeniu raka urotelialnego w Polsce.

Tabela 13. Wskazania rejestracyjne i refundacyjne klasycznych chemioterapeutyków stosowanych w leczeniu raka urotelialnego.

Lek [Nazwa handlowa] ^	Wskazanie refundacyjne (MZ 21/10/2021)	Wskazanie rejestracyjne (URPL/EMA)
KARBOPLATYNA [Carbomedac, Carboplatin-Ebewe, Carboplatin Accord, Carboplatin Pfizer]	<ul style="list-style-type: none"> nowotwór złośliwy pęcherza moczowego C67 (C67.0 – C67.9) wtórny nowotwór złośliwy pęcherza oraz innych nieokreślonych części układu moczowego 	brak rejestracji w leczeniu UC
CISPLATYNA [Cisplatin-Ebewe, Cisplatinum Accord]	<ul style="list-style-type: none"> nowotwór złośliwy pęcherza moczowego C67 (C67.0 – C67.9) wtórny nowotwór złośliwy pęcherza oraz innych nieokreślonych części układu moczowego 	chemioterapia nowotworów złośliwych zaawansowanego raka pęcherza moczowego
CYKLOFOSFAMID [Endoxan]	<ul style="list-style-type: none"> nowotwór złośliwy pęcherza moczowego C67 (C67.0 – C67.9) wtórny nowotwór złośliwy pęcherza oraz innych nieokreślonych części układu moczowego 	brak rejestracji w leczeniu UC
DAKARBAZYNA [Detimedac]	<ul style="list-style-type: none"> nowotwór złośliwy pęcherza moczowego C67 (C67.0 – C67.9) wtórny nowotwór złośliwy pęcherza oraz innych nieokreślonych części układu moczowego 	brak rejestracji w leczeniu UC
DOKSORUBICYNA [Doxorubicin-Ebewe, Adriblastina PFS,	<ul style="list-style-type: none"> nowotwór złośliwy pęcherza moczowego C67 (C67.0 – C67.9) wtórny nowotwór złośliwy pęcherza oraz innych nieokreślonych części układu moczowego 	wskazana w leczeniu raka pęcherza moczowego

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Lek [Nazwa handlowa] ^	Wskazanie refundacyjne (MZ 21/10/2021)	Wskazanie rejestracyjne (URPL/EMA)
Caelyx, Doxorubicinum Accord, Myocet]		
ETOPOZYD [Etoposid-Ebewe, Etopozyd Accord]]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ nowotwór złośliwy pęcherza moczowego C67 (C67.0 – C67.9) ▪ wtórny nowotwór złośliwy pęcherza oraz innych nieokreślonych części układu moczowego 	brak rejestracji w leczeniu UC
FLUOROURACYL [5 Fluorouracil-Ebewe, Fluorouracil 1000 medac, Fluorouracil Accord]	wtórny nowotwór złośliwy pęcherza oraz innych nieokreślonych części układu moczowego	brak rejestracji w leczeniu UC
GEMCYTABINA [Gemcitabinum Accord, Gemsol]	nowotwór złośliwy pęcherza moczowego C67 (C67.0 – C67.9)	wskazana w leczeniu pacjentów z rakiem pęcherza moczowego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami
IFOSFAMID [Holoxan]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ nowotwór złośliwy pęcherza moczowego C67 (C67.0 – C67.9) ▪ wtórny nowotwór złośliwy pęcherza oraz innych nieokreślonych części układu moczowego 	brak rejestracji w leczeniu UC
IRYNOTEKAN [Campto, Irinotecan Accord, Irinotecan Accord, Irinotecan Kabi]	nowotwór złośliwy pęcherza moczowego C67 (C67.0 – C67.9)	brak rejestracji w leczeniu UC
METOTREKSAT [Methotrexat Ebewe, Metotreksat Accord]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ nowotwór złośliwy pęcherza moczowego C67 (C67.0 – C67.9) ▪ wtórny nowotwór złośliwy pęcherza oraz innych nieokreślonych części układu moczowego 	brak rejestracji w leczeniu UC
MITOMYCINA*	nowotwór złośliwy pęcherza moczowego C67 (C67.0 – C67.9)	wskazana w leczeniu raka żołądka, raka piersi, raka płuca, raka pęcherza moczowego, raka szyjki macicy, raka okolic głowy i szyi oraz w innych lokalizacjach
PAKLITAKSEL [Paclitaxel Kabi, Paclitaxel-Ebewe, Paclitaxelum Accord]	nowotwór złośliwy pęcherza moczowego C67 (C67.0 – C67.9)	brak rejestracji w leczeniu UC
TIOTEPA*	nowotwór złośliwy pęcherza moczowego C67 (C67.0 – C67.9)	brak rejestracji w leczeniu UC
WINFLUNINA	brak refundacji w leczeniu UC	w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub z przerzutami rakiem przejściowokomórkowym dróg moczowych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii pochodnymi platyny
WINKRYSTYNA [Vincristine Teva]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ nowotwór złośliwy pęcherza moczowego C67 (C67.0 – C67.9) ▪ wtórny nowotwór złośliwy pęcherza oraz innych nieokreślonych części układu moczowego 	brak rejestracji w leczeniu UC

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Lek [Nazwa handlowa] ^	Wskazanie refundacyjne (MZ 21/10/2021)	Wskazanie rejestracyjne (URPL/EMA)
WINORELBINA [Navelbine, Navirelm Neocitec, Vinorelbine Accord, Vinorelbine Alvo-gen]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ nowotwór złośliwy pęcherza moczowego C67 (C67.0 – C67.9) ▪ wtórny nowotwór złośliwy pęcherza oraz innych nieokreślonych części układu moczowego 	brak rejestracji w leczeniu UC
WINBLASTYNA	brak refundacji w leczeniu UC	choroba Hodgkina (ziarnica złośliwa), wszystkie histopatologiczne podtypy i stadia kliniczne chłoniaków nieziarniczny, przewlekła białaczka limfatyczna, rak jąder. Niekiedy stosuje się w innych nowotworach nieoperacyjnych, ale reagują one na leczenie winblastyna rzadziej niż nowotwory wymienione powyżej
TEMOZOLOMID [Temodal, Temozolomide, Temzolomide Sun, Temzolomide Accord]	nowotwór złośliwy pęcherza moczowego C67 (C67.0 – C67.9) <u>u dzieci do 18 rż</u>	brak rejestracji w leczeniu UC

^ w przypadku leków refundowanych podano nazwy produktów leczniczych finansowanych w Polsce zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia;

* substancja czynna jest wymieniana wśród refundowanych, jednak w wykazie nie ujęto żadnych produktów leczniczych ją zawierających

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

2.8 Wpływ choroby na jakość życia

Jakość życia jest istotnym elementem w procesie terapeutycznym chorób nowotworowych układu moczowo-płciowego. Jej dobry poziom stanowi istotny element w ocenie skuteczności leczenia, i należy do punktów końcowych typu PROs (z ang. *patient-reported outcomes*), gdyż choremu zależy nie tylko na przedłużeniu życia, ale i utrzymaniu jego jakości.

Jakość życia chorych na raka pęcherza moczowego wydaje się bezpośrednio zależeć od czynników takich jak stopień zaawansowania choroby, stosowanego leczenia, zaawansowanego wieku pacjentów oraz współchorobowości (Cato 2021). Spośród chorych na raka pęcherza moczowego pacjenci w stadium przerzutowym mają znamienne niższą jakość życia w porównaniu z chorymi z bez zajęcia mięśni (NMIBC, z ang. *non-muscle-invasive bladder cancer*) oraz z zajęciem mięśni (MIBC, z ang. *muscle-invasive bladder cancer*) – średni wynik kwestionariusza EORTC QLQ-C30 78,4 pkt (SD: 13,4) vs 86,5 (SD: 11,2) vs 83 (SD: 12,9) ($p < 0,001$) (McCloskey 2020).

U chorych na raka pęcherza moczowego odczuwalny jest spadek jakości życia związany z zaburzeniami funkcji seksualnych oraz niepokojem o stan finansów (Cato 2021).

2.9 Obciążenie społeczne i ekonomiczne

Ocena kosztów ponoszonych przez społeczeństwo w związku z chorobowością na raka urotelialnego stanowi istotny element związany z analizowanym problemem decyzyjnym. Tak jak w poprzednich rozdziałach, z uwagi na największe rozpowszechnienie UC w lokalizacji w pęcherzu moczowym opracowano dane głównie dla nowotworu złośliwego pęcherza moczowego.

Oszacowanie całkowitych kosztów ponoszonych przez społeczeństwo jest trudne ze względu na strukturę rzeczywistego obciążenia społeczno-ekonomicznego. Nowotwór złośliwy pęcherza moczowego w stadium zaawansowanym lub przerzutowym jest przyczyną uciążliwych objawów i prowadzi do znacznego upośledzenia sprawności chorych co z kolei przekłada się na przedwczesne zakończenie pracy zarobkowej. Zgodnie z danymi uzyskanymi z portalu statystycznego Zakładu Ubezpieczeń Społecznych z powodu nowotworu złośliwego pęcherza moczowego w 2020 roku wydano 9 018 zaświadczeń o czasowej niezdolności do pracy o łącznej liczbie dni absencji chorobowej wynoszącej 171 455 (ZUS 2021). Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 14. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C67 (ZUS 2021).

Rok	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich
2020	171 455	9 018
2019	167 463	9 383
2018	174 345	9 172
2017	169 287	8 754
2016	163 738	8 559
2015	158 174	8 172

Po wyczerpaniu pełnego zasiłku chorobowego, ubezpieczonemu, który nadal jest niezdolny do pracy przysługuje świadczenie rehabilitacyjne w wymiarze 12 miesięcy, o ile rokowanie daje szansę na powrót do pracy w trakcie jego trwania. W 2020 roku orzeczenia pierwszorazowe lekarzy orzeczników, w których ustalone zostało uprawnienie do świadczenia rehabilitacyjnego z tytułu rozpoznania C67 wg klasyfikacji ICD-10 otrzymało 246 osób. Natomiast orzeczenia ponowne otrzymały 134 osoby. Zanotowano, że w 2020 roku wydano więcej orzeczeń pierwszorazowych i ponownych uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego w porównaniu z poprzednimi latami. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego dla pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C67 zostały przedstawione w tabeli poniżej (ZUS 2021).

Tabela 15. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: C67 (ZUS 2021).

rok	pierwszorazowe				Ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2020	246	213	30	3	134	111	22	1
2019	208	168	40	-	117	102	15	-
2018	222	188	34	-	105	92	13	-
2017	200	166	34	-	94	75	19	-
2016	166	137	27	2	85	75	10	-
2015	182	147	34	1	66	51	15	-

W przypadku wyczerpania możliwości świadczenia rehabilitacyjnego określonego powyżej, lub gdy szacunkowy czas powrotu do zdrowia po wykorzystaniu pełnego wymiaru zasiłku chorobowego wynosi powyżej 12 miesięcy, choremu przysługuje prawo do pobierania renty z tytułu niezdolności do pracy o charakterze czasowym lub stałym. Prawo to realizowane jest na podstawie orzeczenia wydawanego przez lekarzy orzeczników ZUS. Orzeczenie może mieć charakter pierwszorazowy, gdy chory nie pobierał

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

wcześniej takiego świadczenia, lub stanowiąc orzeczenie ponowne – ustalające zasadność świadczeń ZUS wobec utrzymującej się niezdolności do pracy po upływie czasu określonego w poprzednim orzeczeniu o przyznanie renty chorobowej. W roku 2020 ogółem wydano 259 pierwszorazowych i 538 ponownych orzeczeń rentownych. Warto zauważyć, że wartość ta jest wyższa w porównaniu do roku wcześniej. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2021).

Tabela 16. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane rozpoznaniem ICD-10: C67 (ZUS 2021).

rok	pierwszorazowe				Ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
Ogółem								
2020	259	215	32	12	538	469	60	9
2019	251	218	29	4	514	454	52	8
2018	279	241	37	1	627	557	64	6
2017	271	235	30	6	601	520	73	8
2016	326	271	45	10	596	511	79	6
2015	318	263	45	10	662	581	69	12
niezdolność do samodzielnej egzystencji								
2020	30	25	2	3	88	74	10	4
2019	35	28	5	2	127	111	9	7
2018	47	42	5	-	136	115	17	4
2017	42	36	3	3	134	112	15	7
2016	68	52	13	3	118	100	12	6
2015	61	49	8	4	125	106	11	8
całkowita niezdolność do pracy								
2020	178	143	26	9	266	237	24	5
2019	165	151	12	2	227	207	19	1
2018	181	158	22	1	290	265	23	2
2017	182	158	21	3	278	247	30	1
2016	196	166	24	6	286	249	37	-
2015	203	168	29	6	325	294	27	4
częściowa niezdolność do pracy								
2020	51	47	4	-	184	158	26	-
2019	51	39	12	-	160	136	24	-
2018	51	41	10	-	201	177	24	-
2017	47	41	6	-	189	161	28	-

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

rok	pierwszorazowe				Ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2016	62	53	8	1	192	162	30	-
2015	54	46	8	-	212	181	31	-

Istotne jest również oszacowanie kosztów bezpośrednich zachorowania na raka pęcherza moczowego. Leczenie chorych z tym rozpoznaniem, w związku z brakiem programu lekowego dedykowanego tej grupie chorych, odbywa się z zastosowaniem leków dostępnych w katalogu chemioterapii. Zgodnie z danymi opublikowanymi w raporcie IZWOZ „Koszty nowych technologii lekowych w leczeniu najczęściej diagnozowanych nowotworów. Prognoza 2019-2021” przyjmując za danymi NFZ, że liczba wszystkich pacjentów z rozpoznaniem raka pęcherza moczowego leczonych w ramach katalogu chemioterapii w 2017 r. wyniosła 70 000 chorych wartość refundacji leków wyniosła 6 016 267 zł, a średni koszt terapii rocznej na pacjenta na podstawie realnej wartości refundacji rozliczonych mg leku 1 516 zł (IZWOZ 2019).

Przeprowadzono również analizę własną w oparciu o dane udostępnione przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach rozliczeń zgodnie z Jednorodnymi Grupami Pacjentów (JGP). System JGP wyróżnia się sekcją L – Choroby układu moczowo-płciowego. W zakresie powyższego katalogu odnaleziono podgrupy:

- L08 – nowotwory nerek i dróg moczowych;
- L21 – kompleksowe zabiegi pęcherza moczowego z wytworzeniem przetoki;
- L23 – średnie otwarte zabiegi na pęcherzu moczowym;
- L26 – średnie zabiegi endoskopowe na pęcherzu moczowym.

Na ich podstawie oszacowano koszty związane z leczeniem nowotworu złośliwego pęcherza moczowego (ICD-10 C67). W 2020 r koszty rozliczane w ramach JGP wyniosły 69 809 738,79 zł. Szczegółowe dane pozyskane z rozliczeń w ramach JGP zostały podane w tabeli poniżej.

Tabela 17. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu rozpoznania nowotworu złośliwego pęcherza moczowego (ICD-10 C67) (NFZ 2021).

rok	podgrupa JGP	liczba hospitalizacji	średnia wartość hospitalizacji w grupie [zł]	liczba hospitalizacji sygnowanych kodem ICD-10 C67 ^b	całkowity koszt hospitalizacji związanych z kodem ICD-10 C67 ^b	łączy koszt związanych z kodem ICD-10 C67 ^b w analizowanych podgrupach [zł]
2020	L08	8 502	1 880,93	1159	2 179 997,87	69 809 738,79

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

rok	podgrupa JGP	liczba hospitalizacji	średnia wartość hospitalizacji w grupie [zł]	liczba hospitalizacji sygnowanych kodem ICD-10 C67 ^b	całkowity koszt hospitalizacji związanych z kodem ICD-10 C67 ^b	łącznie koszt związanych z kodem ICD-10 C67 ^b w analizowanych podgrupach [zł]
2019	L21	948	21 394,96	883	18 891 749,68	71 805 913,11
	L23	471	608,04	47	28 577,88	
	L26	35 632	2 112,84	23054 ^a	48 709 413,36	
	L08	9 827	1 775,06	1390	2 467 333,40	
	L21	1 002	20 629,55	944	19 474 295,20	
	L23	607	498,03	19	9 462,57	
2018	L26	41 080	1 944,34	25641 ^a	49 854 821,94	59 474 343,03
	L08	9 935	1 633,41	1443	2 357 010,63	
	L21	1 059	16 980,72	975	16 556 202,00	
	L23	686	389,92	45	17 546,40	
2017	L26	39 257	1 712,00	23682 ^a	40 543 584,00	64 563 355,77
	L08	9 966	2 022,49	1390	2 811 261,10	
	L21	1 115	15 286,41	1049	16 035 444,09	
	L23	643	1 672,08	27	45 146,16	
2016	L26	37 990	2 049,98	22279 ^a	45 671 504,42	117 043 048,58
	L08	9 233	2 685,29	1637	4 395 819,73	
	L21	1 052	21 216,42	971	20 601 143,82	
	L23	653	2 480,79	33	81 866,07	
2015	L26	37 563	2 710,57	33928 ^a	91 964 218,96	81 139 149,91
	L08	8 963	2 685,33	1647	4 422 738,51	
	L21	988	21 361,91	930	19 866 576,30	
	L23	607	2 843,91	30	85 317,30	
	L26	35 434	2 733,40	20767 ^a	56 764 517,80	

a rozpoznania ICD 10 - kody dodatkowe listy L1;

b kody rozpoznai: C67 z jakimkolwiek rozszerzeniem;

L08 nowotwory nerek i dróg moczowych;

L21 kompleksowe zabiegi pęcherza moczowego z wytworzeniem przetoki;

L23 średnie otwarte zabiegi na pęcherzu moczowym;

L26 średnie zabiegi endoskopowe na pęcherzu moczowym.

3 Niezaspokojone potrzeby (ang. *unmet needs*)

Rak pęcherza moczowego jest nowotworem, w leczeniu którego od czasu wprowadzenia do leczenia systemowego cisplatyny w latach 70. XX w. przez długie lata nie odnotowano istotnego postępu.

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Standard postępowania u chorych na la/mUC kwalifikujących się do leczenia cisplatyną stanowi chemioterapia skojarzona oparta na cisplatynie, a w przypadku chorych niekwalifikujących się do takiego leczenia na karboplatynie. Leczenie to obarczone jest jednak wieloma niedoskonałościami, pomimo stosunkowo wysokiego odsetka odpowiedzi na leczenie (obiektywna odpowiedź na leczenie u 40-50% pacjentów, a choroba stabilna u 75-80% chorych) szybko dochodzi do rozwoju oporności na leczenie, a mediana przeżycia nie jest zbyt długa – 14-15 miesięcy w przypadku schematów opartych na cisplatynie i 9-10 miesięcy w przypadku schematów opartych na karboplatynie (*EPAR 2021, Grivas 2021*).

Sama CHT w dłuższej perspektywie obarczona jest wysoką toksycznością co ogranicza jej długotrwałe stosowanie. Z tego względu po leczeniu I linii chorzy zwykle nie otrzymują żadnego leczenia, a jedynie najlepszą opiekę medyczną (BSC), aż do momentu wystąpienia progresji choroby (*EPAR 2021*). Dodatkowo, chorzy z progresją choroby po I linii leczenia chemioterapią to zwykle osoby bardzo obciążone objawami choroby i stosowanym leczeniem, z gwałtownie pogarszającymi się zdolnościami do codziennego funkcjonowania i jakością życia, co ogranicza możliwość zastosowania u nich leczenia II linii (*Grivas 2021*). Ważne jest również podkreślenie, że w polskich warunkach pacjenci z progresją po chemioterapii I linii nie mają dostępu do nowoczesnych form leczenia, np. immunoterapii w II linii, stąd jest szczególnie ważne by utrzymać efekty kliniczne chemioterapii I linii.

Fakt ten, w połączeniu z widocznym, znacznym wzrostem liczby zachorowań powoduje, iż prowadzi się aktualnie intensywne badania nad nowymi substancjami (*IZWOZ 2019*), a zwłaszcza nad terapiami pozwalającymi wydłużyć przeżycie chorych la/mUC kwalifikujących się do leczenia cisplatyną, bez konieczności rozpoczynania leczenia II linii. Stosowanie chemioterapii, obok klasycznego efektu cytotoksycznego, wywiera także działanie immunogenne oraz związane jest z deregulacją ekspresji PD-L1. Stąd zainteresowanie strategiami polegającymi na leczeniu skojarzonym chemioterapią i ICIs lub leczeniu sekwencyjnym.

Jak podkreśla ekspert kliniczny, prof. Piotr Wysocki, prezes polskiego Towarzystwa Onkologii *„ostatnich kilka lat przyniosło wiele istotnych zmian w terapii raka urotelialnego. Dzięki pojawieniu się immunoterapii oraz, w ostatnim roku terapii celowanej, uzyskaliśmy narzędzia pozwalające znacznie wydłużyć życie chorych na przerzutowego raka pęcherza moczowego. Niestety, te nowe leki nie są w tej chwili refundowane”* (*Zwrotnik raka 2021*). W chwili obecnej dla polskich pacjentów z UC dostępne są jedynie leki w ramach katalogu chemioterapii, a brak jest dostępu do innowacyjnych terapii ICs. *„Jedyną opcją dostępu do tej metody leczenia jest prowadzenie terapii w ramach tzw. ratunkowego dostępu do terapii*

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

lekowych, który jest dostępny z istotnymi ograniczeniami tylko w pojedynczych ośrodkach onkologicznych w Polsce”, podkreśla prof. Piotr Wysocki (*Zwrotnik raka 2021*).

Leczenie podtrzymujące jest nową strategią leczenia chorych na UC zakładającą zastosowanie ICI – awelumabu u chorych z brakiem progresji po terapii opartej na pochodnych platyny stosowanej w I linii leczenia. Strategia ta jest zalecana wytycznymi klinicznymi wiodących towarzystw medycznych (ESMO, EAU i NCCN). Jak podkreślają eksperci kliniczni stanowi ona szansę na przedłużenie właściwości przeciwnowotworowych stosowanego leczenia i/lub „dotarcie” do komórek niepodatnych na leczenie I linii, co przekłada się na pogłębienie odpowiedzi na stosowane leczenie, a tym samym umożliwia poprawę przeżycia w tej grupie chorych, przy zachowaniu jego jakości (*Gajate 2020, Grives 2021*).

Awelumab otrzymał również oznaczenie Przełomowej Terapii (z ang. *Breakthrough Therapy Designation*) nadawane przez FDA, które ma na celu przyspieszenie opracowywania i przeglądu leków na poważne lub zagrażające życiu schorzenia. Nadawane jest terapiom, dla których badania kliniczne wskazują, że mogą oferować znaczne korzyści w leczeniu w porównaniu z istniejącymi opcjami dla danej grupy pacjentów.

Objęcie finansowaniem awelumabu w ramach wnioskowanej populacji docelowej stanowi więc odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę kliniczną polskich pacjentów. Zgodnie z raportem opublikowanym przez AOTMiT dotyczącym kompleksowej opieki nad pacjentem z rakiem pęcherza, największa zachorowalność obserwowana jest w grupie wiekowej 80-84 lata. Umożliwienie dostępu do innowacyjnego leczenia pacjentów starszych wpisuje się więc również w priorytety rządu poprzez realizację jednego z obszarów dokumentu Polityka społeczna wobec osób starszych 2030. Bezpieczeństwo – Uczestnictwo – Solidarność, który został przyjęty przez Radę Ministrów w dniu 26 października 2018 r. (Obszar 4. Promocja zdrowia, profilaktyka chorób, dostęp do diagnostyki, leczenia i rehabilitacji, w szczególności punkt 3. zapewnienie optymalnego dostępu do świadczeń opieki zdrowotnej, w tym opieki podstawowej, specjalistycznej, świadczeń rehabilitacyjnych, uzdrowiskowych i profilaktycznych, tak w zakresie zdrowia fizycznego, jak i psychicznego, niezbędnych aby utrzymać samodzielność funkcjonalną) (*AOTMiT 089/2018*).

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

4 Wybór populacji docelowej

Zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego awelumab stosowany jest w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny (*ChPL Bavencio 2021*).

Wnioskowany program lekowy (szczegóły zamieszczono w rozdziale 11.3) doprecyzowuje te zapisy i zakłada włączenie populacji dorosłych chorych zawierającej się we wskazaniu rejestracyjnym, tj. z potwierdzonym histologicznie rozpoznaniem nieoperacyjnego przerzutowego (IV stopień zaawansowania) raka urotelialnego (pęcherza moczowego lub miedniczki nerkowej lub cewki moczowej lub moczowodu lub gruczołu krokowego). U chorych wymagany jest brak progresji po zastosowaniu chemioterapii paliatywnej opartej na pochodnych platyny – 4-6 cykli leczenia cisplatyną z gemcytabiną i/lub karboplatiną z gemcytabiną, co jest zgodne z najnowszymi wytycznymi praktyki klinicznej (szczegóły w rozdziale 2.7.1) – stąd też wymóg obecności zmian mierzalnych według kryteriów klasyfikacji RECIST 1.1 przed otrzymaniem chemioterapii paliatywnej (celem wiarygodnej oceny odpowiedzi na leczenie). Ponadto sprecyzowany jest okres bez leczenia wynoszący od 4 do 10 tygodni od ostatniego podania chemioterapii paliatywnej (rozpoczęcie leczenia podtrzymującego nie może wystąpić w zbyt odległym okresie czasu od zakończenia chemioterapii I linii) oraz stan sprawności ECOG 0-1, zgodny z kryteriami badania *JAVELIN Bladder*.

Zgodnie z założeniem wnioskowanego programu lekowego włączenie chorych możliwe będzie o ile ich wyniki badań laboratoryjnych krwi pozwalają na zastosowanie leku zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego oraz brak u nich przeciwwskazań do stosowania awelumabu określonych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego (*ChPL; ChPL Bavencio 2021*). Zgodnie z zapisami *ChPL* leku nie można zastosować w przypadku nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (które stanowią: mannitol, kwas octowy lodowaty, polisorbata 20, wodorotlenek sodu, woda do wstrzykiwań).

5 Liczebność populacji docelowej

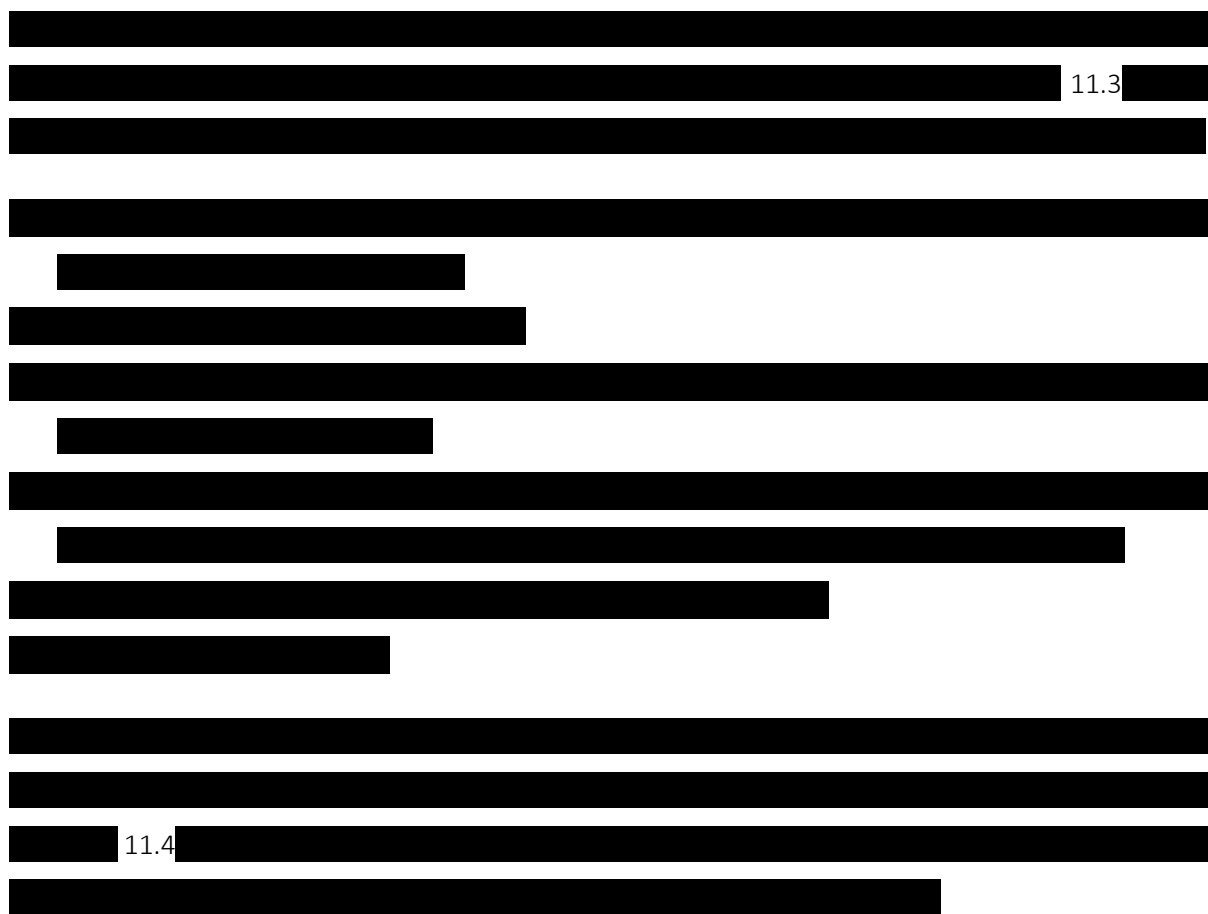


Tabela 18.

Parametr	2021
Prognozowana liczba chorych z rakiem pęcherza (KRN): C67	7 909
<i>udział podtypu raka urotelialnego (Bhatt 2012): 90,0%</i>	
Liczba chorych z podtypem raka urotelialnego w lokalizacji pęcherza moczowego (C67)	7 815
<i>udział lokalizacji innych niż pęcherz moczowy w obrębie podtypu urotelialnego (Eylert 2013 + Bhatt 2012): 8,9%</i>	
Liczba chorych z podtypem raka urotelialnego w innych lokalizacjach (rozpoznanie: C61, C65, C66 i C68)	697
Łączna liczba chorych z rakiem urotelialnym	7 815

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Parametr	2021
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

Zgodnie z przeprowadzonymi skorygowanymi oszacowaniami, liczebność populacji docelowej wynosi w 2021 ok. [Redacted] pacjentów z rakiem urotelialnym.

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

6 Opis ocenianej interwencji – BAVENCIO® (awelumab)

Ocenianą interwencję stanowi stosowanie awelumabu w postaci roztworu do infuzji (BAVENCIO®) wskazanego do stosowania w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny (*ChPL Bavencio 2021*).

Po wydaniu pozytywnej decyzji przez Komisję Europejską 21 stycznia 2021 r. leczenie awelumabem w tym wskazaniu zostało oficjalnie zatwierdzone w UE (*EPAR 2021*). Podobną decyzję o rekomendowaniu leczenia w tym wskazaniu podjęło FDA 30 czerwca 2020 roku (*FDA 2020*). Ze względu na jednoznaczne wyniki badania *JAVELIN Bladder 100* już 16 lipca 2020 roku Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ESMO) ogłosiło, że awelumab jest zalecany jako terapia podtrzymująca u pacjentów z zaawansowanym rakiem pęcherza, którzy odpowiedzieli na zastosowane w pierwszej linii leczenia oparte na platynie (*Alivia 2020*).

Substancja czynna, czyli awelumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1 skierowanym przeciwko immunomodulującemu ligandowi białka powierzchniowego PD-L1 (*ChPL Bavencio 2021*). Awelumab wiąże się z PD-L1 i blokuje interakcję między PD-L1 a receptorem programowej śmierci typu 1 (PD-1) i receptorami B7. Prowadzi to do zniesienia działania hamującego PD-L1 na cytotoksyczne limfocyty T CD8⁺, powodując przywrócenie odpowiedzi przeciwnowotworowej limfocytów T. Wykazano również, że awelumab pobudza lizę pierwotnych komórek guza z udziałem komórek NK (z ang. *natural killer*) w mechanizmie cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (z ang. *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC*) (*ChPL Bavencio 2021*).

Zalecana dawka produktu leczniczego BAVENCIO® w monoterapii wynosi 800 mg, podawane dożylnie przez 60 minut co dwa tygodnie. Przed pierwszymi czterema infuzjami pacjenci powinni otrzymać premedykację lekiem antyhistaminowym i paracetamolem. Jeśli czwarta infuzja zakończy się bez wystąpienia reakcji związanych z infuzją, premedykację przed kolejnymi dawkami można stosować według uznania lekarza. W zależności od indywidualnej tolerancji i bezpieczeństwa stosowania konieczna może być modyfikacja leczenia zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego (*ChPL Bavencio 2021*). Produkt leczniczy BAVENCIO® jest przeznaczony wyłącznie do infuzji dożylniej. Wskazano, że nie wolno go podawać w postaci szybkiego wstrzyknięcia dożylnego albo bolusa (*ChPL Bavencio 2021*).

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

6.1 Charakterystyka produktu leczniczego

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 26 października 2021 r. (*ChPL Bavencio 2021*).

Tabela 19. Opis ocenianej interwencji – BAVENCIO® (awelumab).

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Merck Europe B.V. Gustav Mahlerplein 102 1082 MA Amsterdam Holandia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/17/1214/001
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 września 2017 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 lipca 2020 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	26 października 2021 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	Inne leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne.
	Kod ATC	L01XC31
	Dostępne preparaty	BAVENCIO®, 20 mg/mL, roztwór do infuzji, stosowany dożylnie, 10 mL, 1 fiolka
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne		<u>Działanie farmakodynamiczne</u>
		Mechanizm działania Awelumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1 skierowanym przeciwko ligandowi receptora programowanej śmierci typu 1 (PD-L1). Awelumab wiąże się z PD-L1 i blokuje interakcję między PD-L1 a receptorem programowanej śmierci typu 1 (PD-1) i receptorami B7.1. Prowadzi to do zniesienia działania hamującego PD-L1 na cytotoksyczne limfocyty T CD8+, powodując przywrócenie odpowiedzi przeciwnowotworowej limfocytów T. Wykazano również, że awelumab pobudza lizę pierwotnych komórek guza z udziałem komórek NK (ang. <i>natural killer</i>) – w mechanizmie cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. <i>antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity</i> , ADCC).

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę awelumabu oceniono w oparciu o farmakokinetykę populacji dla awelumabu w monoterapii i awelumabu w skojarzeniu z aktytynibem. W oparciu o analizę farmakokinetyki populacji dla awelumabu w monoterapii i w skojarzeniu z aktytynibem nie przewiduje się żadnych istotnych klinicznie różnic w ekspozycji na awelumab między podawaniem dawki 800 mg i dawki 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie.

Dystrybucja

Przewiduje się, że dystrybucja awelumabu odbywa się w krążeniu ogólnoustrojowym i w mniejszym stopniu w przestrzeni pozakomórkowej. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi 4,72 l. W związku z ograniczoną dystrybucją w przestrzeni pozakomórkowej, objętość dystrybucji awelumabu w stanie stacjonarnym jest niewielka. Zgodnie z przewidywaniami dla przeciwciała, awelumab nie wiąże się z białkami osocza w swoisty sposób.

Eliminacja

W oparciu o analizę farmakokinetyki populacji obejmującej 1 629 pacjentów, wartość całkowitego klirensu układowego (CL) wynosi 0,59l na dobę. W analizie dodatkowej zaobserwowano, że CL awelumabu zmniejsza się z czasem: największe średnie maksymalne zmniejszenie (% współczynnik zmienności [ang. *coefficient of variation*, CV%]) od wartości w punkcie początkowym dla różnych rodzajów raka wynosiło około 32,1% (CV 36,2%). Stan stacjonarny stężenia awelumabu uzyskiwano po około 4 do 6 tygodni (2 do 3 cykli) wielokrotnego podawania w dawce 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie, a kumulacja ustrojowa była około 1,25-krotna. W oparciu o populacyjną analizę farmakokinetyki okres półtrwania ($t_{1/2}$) przy zalecanej dawce wynosi 6,1 dnia.

Liniowość lub nieliniowość

Ekspozycja na awelumab wzrastała proporcjonalnie do dawki w zakresie dawki od 10 mg/kg mc. do 20 mg/kg mc, podawanej co 2 tygodnie. Nie zaobserwowano żadnych przesłanek wskazujących na istotnie kliniczną zmianę w klirensie awelumabu z upływem czasu u pacjentów z zaawansowanym RCC.

Szczególne grupy pacjentów

Populacyjna analiza farmakokinetyki wskazuje na brak różnic w całkowitym klirensie układowym awelumabu w zależności od wieku, płci, rasy, statusu PD-L1, wielkości guza, zaburzeń czynności nerek i łagodnych lub umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby. Całkowity klirens układowy zwiększa się wraz ze wzrostem masy ciała. Ekspozycja w stanie stacjonarnym była mniej więcej taka sama wśród szerokiego zakresu masy ciała (30 do 204 kg) dla dawki znormalizowanej dla masy ciała.

Zaburzenia czynności nerek

Nie odnotowano żadnych istotnych klinicznie różnic w klirensie awelumabu między pacjentami z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *glomerular filtration rate*, GFR) 60 do 89 ml/min, klirens kreatyniny (ang. *Creatinine Clearance*, CrCL) wg wzoru Cockcrofta-Gaulta; n=623), umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (GFR 30 do 59 ml/min, n=320) i pacjentami z prawidłową czynnością nerek (GFR \geq 90 ml/min, n=671). Awelumabu nie badano u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR 15 do 29 ml/min).

Zaburzenia czynności wątroby

W populacyjnej analizie farmakokinetyki nie odnotowano żadnych istotnych klinicznie różnic w klirensie awelumabu między pacjentami z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny \leq górnej granicy normy i aktywność AspAT $>$ górnej granicy normy lub stężenie

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Wskazanie

bilirubiny od 1 do 1,5 razy większe niż górna granica normy, n=217) i z prawidłową czynnością wątroby (stężenie bilirubiny i aktywność AspAT \leq górnej granicy normy, n=1 388). Zaburzenia czynności wątroby zdefiniowano w oparciu o kryteria Krajowego Instytutu ds. Raka (ang. *National Cancer Institute*, NCI) dla zaburzeń czynności wątroby. Awelumabu nie badano u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny od 1,5 do 3 razy większe niż górna granica normy) lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny $>$ 3 razy niż górna granica normy).

- Produkt leczniczy Bavencio jest wskazany do stosowania w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym (ang. *urothelial carcinoma*, UC), którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny.
- Produkt leczniczy Bavencio jest wskazany do stosowania w monoterapii u dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla (ang. *Merkel cell carcinoma*, MCC).
- Produkt leczniczy Bavencio w skojarzeniu z aksytynibem jest wskazany jako leczenie pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (ang. *renal cell carcinoma*, RCC)

Leczenie powinien rozpocząć i prowadzić lekarz doświadczony w leczeniu nowotworów.

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego BAVENCIO® w monoterapii to 800 mg podawana dożylnie przez 60 minut co 2 tygodnie.

Należy kontynuować stosowanie produktu leczniczego BAVENCIO® według zalecanego schematu dawkowania do czasu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności.*

Premedykacja

Przed pierwszymi 4 infuzjami produktu leczniczego BAVENCIO® pacjenci powinni otrzymać premedykację lekiem antyhistaminowym i paracetamolem. Jeśli czwarta infuzja zakończy się bez wystąpienia reakcji związanych z infuzją, premedykację przed kolejnymi dawkami można stosować według uznania lekarza.

Modyfikacje leczenia

Nie zaleca się zwiększania ani zmniejszania dawki. W zależności od indywidualnej tolerancji i bezpieczeństwa stosowania konieczne może być odroczenie kolejnej dawki lub przerwanie leczenia.

Tabela. Wytyczne dotyczące wstrzymania lub przerwania stosowania produktu leczniczego BAVENCIO®.

Działanie niepożądane związane z leczeniem	Nasilenie*	Modyfikacja leczenia
Reakcje związane z infuzją	Reakcja związana z infuzją stopnia 1.	Zmniejszyć szybkość infuzji o 50%.
	Reakcja związana z infuzją stopnia 2.	Wstrzymać leczenie do czasu zmniejszenia nasilenia działań niepożądanych do stopnia 0.-1.; ponownie rozpocząć infuzję z szybkością o 50% mniejszą.

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

	Reakcja związana z infuzją stopnia 3. lub 4.	Przerwać leczenie na stałe.
Zapalenie płuc	Zapalenie płuc stopnia 2.	Wstrzymać leczenie do czasu zmniejszenia nasilenia działań niepożądanych do stopnia 0.-1.
	Zapalenie płuc stopnia 3. lub 4. lub nawracające zapalenie płuc stopnia 2.	Przerwać leczenie na stałe.
Zapalenie wątroby	Aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) lub aminotransferazy alaninowej (AlAT) 3 do 5 razy większa niż górna granica normy lub stężenie bilirubiny całkowitej 1,5 do 3 razy większe niż górna granica normy	Wstrzymać leczenie do czasu zmniejszenia nasilenia działań niepożądanych do stopnia 0.-1.
	Aktywność AspAT lub AlAT większa ponad 5 razy niż górna granica normy lub stężenie bilirubiny całkowitej większe ponad 3 razy niż górna granica normy	Przerwać leczenie na stałe.
Zapalenie jelita grubego	Zapalenie jelita grubego lub biegunka stopnia 2. lub 3.	Wstrzymać leczenie do czasu zmniejszenia nasilenia działań niepożądanych do stopnia 0.-1.
	Zapalenie jelita grubego stopnia 4. lub biegunka, lub nawracające zapalenie jelita grubego stopnia 3.	Przerwać leczenie na stałe.
Zapalenie trzustki	Podejrzenie zapalenia trzustki	Wstrzymać leczenie.
	Potwierdzone zapalenie trzustki	Przerwać leczenie na stałe.
Zapalenie mięśnia sercowego	Podejrzenie zapalenia mięśnia sercowego	Wstrzymać leczenie.
	Potwierdzone zapalenie mięśnia sercowego	Przerwać leczenie na stałe.
Endokrynopatie (niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, niedoczynność kory nadnerczy, hiperglikemia)	Endokrynopatie stopnia 3. lub 4.	Wstrzymać leczenie do czasu zmniejszenia nasilenia działań niepożądanych do stopnia 0.-1.
Zapalenie nerek i zaburzenia czynności nerek	Stężenie kreatyniny w surowicy ponad 1,5 do 6 razy większe niż górna granica normy	Wstrzymać leczenie do czasu zmniejszenia nasilenia działań niepożądanych do stopnia 0.-1.
	Stężenie kreatyniny w surowicy ponad 6 razy większe niż górna granica normy	Przerwać leczenie na stałe.

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

	Wysypka stopnia 3.	Wstrzymać leczenie do czasu zmniejszenia nasilenia działań niepożądanych do stopnia 0.-1.
Reakcje skórne	Wysypka stopnia 4. lub nawracająca wysypka stopnia 3. lub potwierdzony zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczna rozplywna martwica naskórka	Przerwać leczenie na stałe.
	W poniższym przypadku: <ul style="list-style-type: none"> • kliniczne objawy podmiotowe lub przedmiotowe stopnia 2. lub 3. nieopisanego powyżej działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego 	Wstrzymać leczenie do czasu zmniejszenia nasilenia działań niepożądanych do stopnia 0.-1.
Inne działania niepożądane pochodzenia immunologicznego (w tym zapalenie mięśni, niedoczynność przysadki, zapalenie błony naczyniowej oka, miastenia, zespół miasteniczny, zespół Guillain-Barré)	W poniższym przypadku: <ul style="list-style-type: none"> • zagrażające życiu działanie niepożądane stopnia 4. (z wyjątkiem endokrynopatii kontrolowanych z zastosowaniem hormonalnej terapii zastępczej); • nawracające działanie niepożądane pochodzenia immunologicznego stopnia 3.; • wymóg stosowania 10 mg na dobę lub więcej prednizonu, lub jego odpowiednika przez ponad 12 tygodni; • uporczywe działanie niepożądane pochodzenia immunologicznego stopnia 2. lub 3. utrzymujące się przez 12 tygodni lub dłużej. 	Przerwać leczenie na stałe.
<p>*Nasilenie toksyczności oceniono w oparciu o wspólne kryteria terminologiczne dotyczące zdarzeń niepożądanych Krajowego Instytutu ds. Raka wersja 4.0 (ang. <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>, NCI-CTCAE v4.03)</p> <p>Szczególne grupy pacjentów</p> <p><u>Osoby w podeszłym wieku</u> Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat).</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u> Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Bavencio u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek</u> Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Dostępne dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek są niewystarczające do określenia zaleceń dotyczących dawkowania.</p> <p><u>Zaburzenia czynności wątroby</u> Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Dostępne dane dotyczące pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby są niewystarczające do określenia zaleceń dotyczących dawkowania.</p>		

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Przeciwwskazania**Sposób podawania**

Produkt leczniczy Bavencio jest przeznaczony wyłącznie do infuzji dożylniej. Nie wolno go podawać w postaci szybkiego wstrzyknięcia dożylnego ani bolusa. Produkt leczniczy Bavencio należy rozcieńczyć w 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań lub w 4,5 mg/ml (0,45%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań. Produkt leczniczy jest podawany w infuzji dożylniej trwającej 60 minut przez wbudowany lub podłączany jałowy, niepirogenny filtr o średnicy porów 0,2 mikrometra o niskim stopniu wiązania białka.

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Reakcje związane z infuzją

U pacjentów otrzymujących awelumab zgłaszano występowanie reakcji związanych z infuzją, które mogą mieć ciężki przebieg. Pacjentów należy kontrolować pod kątem wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych reakcji związanych z infuzją, w tym gorączki, dreszczy, uderzeń gorąca, niedociśnienia tętniczego, duszności, świszczącego oddechu, bólu pleców, bólu brzucha i pokrzywki. W przypadku wystąpienia reakcji stopnia 3. lub 4. związanych z infuzją należy zatrzymać infuzję i przerwać na stałe stosowanie awelumabu. W przypadku wystąpienia reakcji stopnia 1. związanych z infuzją należy zmniejszyć szybkość infuzji o 50%. U pacjentów, u których wystąpiły reakcje stopnia 2. związane z infuzją należy tymczasowo przerwać infuzję do czasu zmniejszenia ich nasilenia do stopnia 1. lub ustąpienia. Następnie można ponownie rozpocząć infuzję z szybkością o 50% mniejszą. W przypadku nawrotu reakcji stopnia 1. lub 2. związanej z infuzją pacjent może kontynuować leczenie awelumabem, ale pod bardzo dokładną kontrolą, po odpowiedniej zmianie szybkości infuzji oraz premedykacji paracetamolem i lekiem antyhistaminowym. W badaniach klinicznych wśród pacjentów, u których wystąpiły reakcje związane z infuzją, u 98,6% (433/439) reakcje wystąpiły w trakcie pierwszych 4 infuzji, a 2,7% (12/439) z nich miało nasilenie stopnia ≥ 3 . U pozostałych 1,4% (6/439) pacjentów, reakcje związane z infuzją wystąpiły po pierwszych 4 infuzjach i wszystkie miały nasilenie stopnia 1. lub 2.

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego występujące po zastosowaniu awelumabu były w większości odwracalne i ustępowały po tymczasowym lub stałym przerwaniu podawania awelumabu, podaniu kortykosteroidów i (lub) zastosowaniu leczenia wspomagającego. W przypadku podejrzenia działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego należy przeprowadzić odpowiednią ocenę, aby potwierdzić etiologię lub wykluczyć inne przyczyny. W zależności od nasilenia działania niepożądanego należy wstrzymać stosowanie awelumabu i podać kortykosteroidy. Jeśli w leczeniu działania niepożądanego zastosowano kortykosteroidy, po uzyskaniu poprawy, dawkę należy stopniowo zmniejszać przez co najmniej 1 miesiąc. U pacjentów, u których kontrolowanie działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego z zastosowaniem kortykosteroidów zakończyło się niepowodzeniem, można rozważyć podanie innych ogólnoustrojowych immunosupresyjnych produktów leczniczych.

Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego**Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania****Bavencio (awelumab)**

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

U pacjentów leczonych awelumabem odnotowano przypadki zapalenia płuc pochodzenia immunologicznego. Wśród pacjentów otrzymujących awelumab odnotowano jeden przypadek zakończony zgonem. Pacjentów należy kontrolować pod kątem wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych zapalenia płuc pochodzenia immunologicznego i należy wykluczyć przyczyny inne niż zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego. Podejrzenie zapalenia płuc należy potwierdzić badaniem rentgenowskim. W przypadku działań stopnia ≥ 2 , należy podać kortykosteroidy (dawkę początkową od 1 do 2 mg prednizonu na kg mc. na dobę lub jego odpowiednika, stopniowo zmniejszając dawkę kortykosteroidu). Stosowanie awelumabu należy wstrzymać w przypadku zapalenia płuc pochodzenia immunologicznego stopnia 2, do czasu jego ustąpienia oraz przerwać na stałe w przypadku zapalenia płuc pochodzenia immunologicznego stopnia 3, lub 4, lub nawracającego zapalenia płuc pochodzenia immunologicznego stopnia 2.

Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego

U pacjentów leczonych awelumabem odnotowano przypadki zapalenia wątroby pochodzenia immunologicznego. Wśród pacjentów otrzymujących awelumab odnotowano dwa przypadki zakończone zgonem. Pacjentów należy kontrolować pod kątem wystąpienia zmian w czynności wątroby i objawów zapalenia wątroby pochodzenia immunologicznego i należy wykluczyć przyczyny inne niż zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego. W przypadku działań stopnia ≥ 2 , należy podać kortykosteroidy (dawkę początkową od 1 do 2 mg prednizonu na kg mc. na dobę lub jego odpowiednika, stopniowo zmniejszając dawkę kortykosteroidu). Stosowanie awelumabu należy wstrzymać w przypadku zapalenia wątroby pochodzenia immunologicznego stopnia 2, do czasu jego ustąpienia oraz przerwać na stałe w przypadku zapalenia wątroby pochodzenia immunologicznego stopnia 3, lub 4.

Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego

U pacjentów leczonych awelumabem odnotowano przypadki zapalenia jelita grubego pochodzenia immunologicznego. Pacjentów należy kontrolować pod kątem wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych zapalenia jelita grubego pochodzenia immunologicznego i należy wykluczyć przyczyny inne niż zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego. W przypadku działań stopnia ≥ 2 , należy podać kortykosteroidy (dawkę początkową od 1 do 2 mg prednizonu na kg mc. na dobę lub jego odpowiednika, stopniowo zmniejszając dawkę kortykosteroidu). Stosowanie awelumabu należy wstrzymać w przypadku zapalenia jelita grubego pochodzenia immunologicznego stopnia 2, lub 3, do czasu jego ustąpienia oraz przerwać na stałe w przypadku zapalenia jelita grubego pochodzenia immunologicznego stopnia 4, lub nawracającego zapalenia jelita grubego pochodzenia immunologicznego stopnia 3.

Zapalenie trzustki pochodzenia immunologicznego

U pacjentów leczonych awelumabem odnotowano przypadki zapalenia trzustki pochodzenia immunologicznego. Pacjentów należy kontrolować pod kątem wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych zapalenia trzustki pochodzenia immunologicznego. U pacjentów z objawami należy skonsultować się z gastroenterologiem i przeprowadzić badania laboratoryjne (w tym obrazowe) aby zapewnić podjęcie odpowiednich działań na jak najwcześniejszym etapie. W przypadku zapalenia trzustki pochodzenia immunologicznego należy podać kortykosteroidy (dawkę początkową od 1 do 2 mg prednizonu na kg mc. na dobę lub jego odpowiednika, stopniowo zmniejszając dawkę kortykosteroidu). Stosowanie

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

awelumabu należy wstrzymać w przypadku podejrzenia zapalenia trzustki pochodzenia immunologicznego. Należy zaprzestać stosowania awelumabu w przypadku potwierdzenia zapalenia trzustki pochodzenia immunologicznego.

Zapalenie mięśnia sercowego pochodzenia immunologicznego

U pacjentów leczonych awelumabem odnotowano przypadki zapalenia mięśnia sercowego pochodzenia immunologicznego. Pacjentów należy kontrolować pod kątem wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych zapalenia mięśnia sercowego pochodzenia immunologicznego. U pacjentów z objawami należy skonsultować się z kardiologiem i przeprowadzić badania laboratoryjne aby zapewnić podjęcie odpowiednich działań na jak najwcześniejszym etapie. W przypadku zapalenia mięśnia sercowego pochodzenia immunologicznego należy podać kortykosteroidy (dawkę początkową od 1 do 2 mg prednizonu na kg mc. na dobę lub jego odpowiednika, stopniowo zmniejszając dawkę kortykosteroidu). Jeśli w ciągu 24 godzin podawania kortykosteroidów nie nastąpi poprawa należy rozważyć dodatkową immunosupresję (np. mykofenolan, infliksymab, globulina antytymocytarna). Stosowanie awelumabu należy wstrzymać w przypadku podejrzenia zapalenia mięśnia sercowego pochodzenia immunologicznego. Należy zaprzestać stosowania awelumabu w przypadku potwierdzenia zapalenia mięśnia sercowego pochodzenia immunologicznego.

Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego

U pacjentów otrzymujących awelumab odnotowano przypadki zaburzeń czynności tarczycy pochodzenia immunologicznego, niedoczynności kory nadnerczy pochodzenia immunologicznego i cukrzycy typu 1 (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy kontrolować pod kątem wystąpienia klinicznych objawów podmiotowych i przedmiotowych endokrynopatii. Stosowanie awelumabu należy wstrzymać w przypadku endokrynopatii pochodzenia immunologicznego stopnia 3. lub 4. do czasu ich ustąpienia.

Zaburzenia czynności tarczycy (niedoczynność/nadczynność)

Zaburzenia czynności tarczycy mogą wystąpić w dowolnym momencie w trakcie leczenia. Pacjentów należy kontrolować pod kątem wystąpienia zmian w czynności tarczycy (na początku leczenia, regularnie w trakcie leczenia i w oparciu o wskazania wynikające z oceny klinicznej) oraz pod kątem klinicznych objawów podmiotowych i przedmiotowych zaburzeń czynności tarczycy. W razie konieczności niedoczynność tarczycy należy leczyć terapią zastępczą, natomiast nadczynność tarczycy z zastosowaniem przeciwtarczycowego produktu leczniczego. Stosowanie awelumabu należy wstrzymać w przypadku zaburzeń czynności tarczycy stopnia 3. lub 4.

W trakcie leczenia i po jego zakończeniu pacjentów należy kontrolować pod kątem wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych niedoczynności kory nadnerczy. W przypadku niedoczynności kory nadnerczy stopnia ≥ 3 . należy podać kortykosteroidy (od 1 do 2 mg prednizonu na kg mc. na dobę dożylnie lub doustnego odpowiednika) stopniowo zmniejszając dawkę do osiągnięcia poziomu ≤ 10 mg na dobę. Stosowanie awelumabu należy wstrzymać w przypadku objawowej niedoczynności kory nadnerczy stopnia 3. lub 4.

Cukrzyca typu 1

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Awelumab może powodować cukrzycę typu 1, w tym cukrzycową kwasicę ketonową. Pacjentów należy kontrolować pod kątem wystąpienia hiperglikemii lub innych objawów przedmiotowych i podmiotowych cukrzycy. Rozpocząć leczenie insuliną stosowaną w terapii cukrzycy typu 1. U pacjentów z hiperglikemią stopnia ≥ 3 . należy wstrzymać stosowanie awelumabu i podać przeciwcukrzycowe produkty lecznicze. Leczenie awelumabem należy wznowić po osiągnięciu kontroli metabolicznej z zastosowaniem terapii zastępczej insuliną.

Zapalenie nerek i zaburzenia czynności nerek pochodzenia immunologicznego

Awelumab może powodować zapalenie nerek pochodzenia immunologicznego. Pacjentów należy kontrolować pod kątem wystąpienia zwiększonego stężenia kreatyniny przed rozpoczęciem leczenia i regularnie w trakcie leczenia. W przypadku zapalenia nerek stopnia ≥ 2 . należy podać kortykosteroidy (dawkę początkową od 1 do 2 mg prednizonu na kg mc. na dobę lub jego odpowiednika, stopniowo zmniejszając dawkę kortykosteroidu). Stosowanie awelumabu należy wstrzymać w przypadku zapalenia nerek stopnia 2. lub 3. do czasu zmniejszenia jego nasilenia do stopnia ≤ 1 . oraz przerwać na stałe w przypadku zapalenia nerek stopnia 4.

Inne działania niepożądane pochodzenia immunologicznego

Inne, istotne klinicznie działania niepożądane pochodzenia immunologicznego odnotowano u mniej niż 1% pacjentów: zapalenie mięśni, niedoczynność przysadki, zapalenie błony naczyniowej oka, miastenia, zespół miasteniczny i zespół Guillain-Barré. W przypadku podejrzenia działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego należy przeprowadzić odpowiednią ocenę, aby potwierdzić etiologię lub wykluczyć inne przyczyny. W zależności od nasilenia działania niepożądanego, należy wstrzymać stosowanie awelumabu i podać kortykosteroidy. Stosowanie awelumabu można ponownie rozpocząć, jeśli po stopniowym zmniejszaniu dawki kortykosteroidu nasilenie działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego zmniejszy się do stopnia 1. lub poniżej. Stosowanie awelumabu należy przerwać na stałe w przypadku ponownego wystąpienia dowolnego działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego stopnia 3. i w przypadku działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego stopnia 4.

Pacjenci wyłączeni z badań klinicznych

Z badań klinicznych wyłączone pacjentów z następującymi chorobami: stwierdzony przerzut do ośrodkowego układu nerwowego (OUN), stwierdzona choroba autoimmunologiczna lub choroba autoimmunologiczna w wywiadzie, inne nowotwory złośliwe w wywiadzie w ciągu ostatnich 5 lat, przeszczep narządu, schorzenia wymagające leczenia immunosupresyjnego lub stwierdzone zakażenie HIV lub zapalenie wątroby typu B lub C.

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

Leczenie powinno być prowadzone pod nadzorem lekarza doświadczonego w terapii łuszczycy plackowatej i łuszczycowego zapalenia stawów.

- w ramach wnioskowanego programu lekowego zakłada się leczenie awelumabem do progresji.

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

6.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie produkt leczniczy *BAVENCIO*[®] nie jest objęty finansowaniem w leczeniu UC w ramach programu lekowego; jest dostępny wyłącznie w ramach procedury RDTL. Lek jest finansowany w ramach programu lekowego B.117. „Leczenie raka z komórek Merkla awelumabem (ICD-10 C44)” (MZ 21/10/2021).

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

7 Rekomendacji agencji HTA

7.1 Rekomendacje AOTMiT

Nie odnaleziono rekomendacji AOTMiT dla produktu leczniczego *BAVENCIO*[®] w analizowanym wskazaniu (stan na dzień: 28.10.2021 r.).

7.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego *BAVENCIO*[®] w leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego pęcherza moczowego (ICD-10: C67) przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii:

- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*;
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*;
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*;
- *Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*;
- *Haute Autorité de Santé (HAS)*;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*;
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*;
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)*;
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)*;
- *European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)*.

Dane dotyczące oceny zasadności finansowania *BAVENCIO*[®] odnaleziono na stronach: NICE, SMC, IQWiG, HAS, CADTH, NCPE. Przegląd rekomendacji z uwzględnieniem kluczowych wniosków zamieszczono w tabeli poniżej – w kolejności od najbardziej aktualnych.

Data ostatniego wyszukiwania: 28.10.2021 r.

Tabela 20. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego BAVENCIO®.

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
Wielka Brytania	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	2021	W toku	Rekomendacja wstępna – negatywna, z uwagi na brak efektywności kosztowej terapii oraz nieuznanie jej za terapię przedłużającą życie u jego schyłku. Nie zostały podważone kwestie efektywności klinicznej awelumabu oraz niezaspokojona potrzeba medyczna. Obecnie trwa rozpatrywanie uwag zgłoszonych przez strony postępowania oraz towarzystwa medyczne.
Szkocja	Scottish Medicines Consortium (SMC)	2021	Pozytywna	Rekomendacja pozytywna związana z wykazaniem klinicznie istotnej korzyści ze stosowania leku w połączeniu z BSC vs BSC na podstawie analizy badania JAVELLIN Bladder 100.
Niemcy	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	2021	Pozytywna	Decyzję o pozytywnej rekomendacji podjęto na podstawie analizy badania JAVELLIN Bladder 100.
Francja	Haute Autorité de Santé (HAS)	2021	Pozytywna	Pozytywna decyzja związana z wykazaniem klinicznie istotnej korzyści ze stosowania leku w połączeniu z BSC vs BSC. Wskazanie refundacyjne dotyczy leczenia dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny, jako leku dostępnego w leczeniu szpitalnym.
Australia	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	2021	Pozytywna	Rekomendacja pozytywna
Kanada	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	2021	pozytywna-warunkowa	Rekomendacja pozytywna w skojarzeniu z BSC we wskazaniu leczenia podtrzymujące pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny (4-6 cykli), pod warunkiem poprawy efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu oraz wprowadzenie poprawek w oszacowaniu wpływu na budżet.
Irlandia	National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)	2021	W toku	Rekomendowana jest pełna ocena efektywności kosztowej.
Walia	All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	-	-	Zaniechano wykonania własnej rekomendacji w związku z przygotowaniem raportu przez NICE.
Nowa Zelandia	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)	-	-	Brak rekomendacji w analizowanym wskazaniu.
Europa	European Network for Health Technology	-	-	Brak rekomendacji w analizowanym wskazaniu.

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
	Assessment (EUnetHTA)			

Agencja brytyjska **National Institute of Care Excellence** opublikowała dokument, w którym zamieszczono wstępną, negatywną rekomendację dla stosowania awelumabu w leczeniu podtrzymującym miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego u dorosłych pacjentów, u których nie doszło do progresji choroby podczas stosowania chemioterapii opartej na pochodnych platyny, z uwagi na brak efektywności kosztowej terapii oraz nieuznanie jej za terapię przedłużającą życie u jego schyłku. W chwili obecnej trwa zbieranie i rozpatrywanie uwag zgłaszanych przez Wnioskodawcę oraz przedstawicieli środowisk medycznych (NICE 2021).

Szkocka agencja **Scottish Medicine Consortium** poinformowała, że rekomenduje finansowanie awelumabu w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego wśród pacjentów, u których nie doszło do progresji choroby podczas stosowania chemioterapii paliatywnej opartej na pochodnych platyny. SMC, odmiennie od NICE, uznała awelumab za terapię przedłużającą życie u jego schyłku (z ang. *end of life treatment*). Zgodnie z definicją SMC jest to terapia stosowana w leczeniu schorzenia na etapie, który zwykle prowadzi do zgonu w ciągu trzech lat przy obecnie dostępnych metodach leczenia. Ponadto awelumab w leczeniu raka urotelialnego uznano za „równoważny lek sierocy” (z ang. *orphan equivalent medicine*). Zgodnie z definicją SMC może być to zarówno lek dopuszczony do obrotu jako sierocy (choroby dotyczące mniej niż 2500 osób w populacji 5 milionów (1:2000)) lub lek stosowany w leczeniu równoważnej wielkości populacji, niezależnie od tego czy ma status sierocego (SMC 2021).

Niemiecka agencja **Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen** w czerwcu 2021 roku opublikowała pozytywną rekomendację do stosowania awelumabu w leczeniu podtrzymującym miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego u pacjentów, u których nie doszło do progresji choroby podczas stosowania chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Decyzję podjęto na podstawie badania *JAVELIN Bladder 100*, do którego włączono pacjentów z tym typem nowotworu w IV stopniu zaawansowania, którzy zostali objęci leczeniem awelumabem w połączeniu z najlepszą terapią wspomagającą (BSC) lub stosowano jedynie terapię wspomagającą bez aktywnego leczenia. Do badania włączano pacjentów, którzy odpowiedzi wcześniej na leczenie pochodnymi platyny z gemcytabiną. Analizowanym pierwszorzędnym punktem końcowym był czas przeżycia całkowitego oceniany w populacji całkowitej i subpopulacji PD-L1. Za drugorzędowe punkty końcowe uznano inne

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

kwestie związane ze stanem zdrowia (m.in. PFS) oraz zdarzeniami niepożądanymi. Wymienione badanie wskazuje na pozytywny efekt leczenia awelumabem związany z istotnym statystycznie zwiększeniem przeżycia całkowitego oraz czasu wolnego od progresji choroby w porównaniu z komparatorem. Jako negatywny skutek podawania awelumabu zaklasyfikowano częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych w grupie leczonej tą terapią (*IQWiG 2021*).

Australijska agencja *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* rekomenduje finansowanie awelumabu w leczeniu podtrzymującym miejscowo zaawansowanego (stadium III) lub przerzutowego (stadium IV) raka urotelialnego u chorych, u których nie doszło do progresji choroby podczas stosowania chemioterapii opartej na pochodnych platyny, jako leku dostępnego w ramach Section 100 – Efficient Funding of Chemotherapy. Decyzję wydano w oparciu o wyniki analizy efektywności kosztowej bazującej na istotnym statystycznie wydłużeniu przeżycia całkowitego chorych w porównaniu z BSC (*PBAC 2021*).

Francuska agencja *Haute Autorite de Sante* w marcu 2021 r., w oparciu o wyniki analizy przeżycia całkowitego i wykazaną istotną korzyść kliniczną dla awelumabu stosowanego w skojarzeniu z BSC vs. BSC bez leczenia aktywnego, wydała pozytywną rekomendację refundacyjną. Wskazanie refundacyjne dotyczy leczenia dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny, jako leku dostępnego w leczeniu szpitalnym (*HAS 2021*).

Kanadyjska agencja *Canadian Journal of Health Technologies* w marcu 2021 r. rekomendowała objęcie refundacją produktu leczniczego *BAVENCIO*[®] w skojarzeniu z BSC we wskazaniu leczenie podtrzymujące pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny (4-6 cykli), pod warunkiem poprawy efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu oraz wprowadzenie poprawek w oszacowaniu wpływu na budżet. W przedłożonych analizach wykazano widoczną korzyść kliniczną związaną ze stosowaniem awelumabu w skojarzeniu z najlepszą opieką medyczną (BSC) w porównaniu z samym BSC. Korzyści te zostały potwierdzone w analizie przeżycia całkowitego, okresu wolnego od progresji choroby, odpowiedzi całkowitej, profilu toksyczności oraz poprzez brak widocznego pogorszenia jakości życia. Terapia awelumabem została uznana za właściwą, ponieważ jej stosowanie zapobiega nawrotom choroby oraz umożliwia jej kontrolowanie. Pacjenci akceptowali zdarzenia niepożądane wywoływane przez awelumab. Zgodnie z rekomendacją podawanie leku powinno odbywać się zgodnie z wytycznymi do momentu potwierdzonej progresji choroby lub osiągnięcia niedopuszczalnego poziomu toksyczności w zależności od tego, co nastąpi pierwsze (*CADTH 2021*).

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Eksperti zrzeszeni w *National Centre for Pharmacoeconomics* w marcu 2021 roku rekomendowali, po przeprowadzeniu oceny efektywności klinicznej stosowania awelumabu w leczeniu podtrzymującym raka urotelialnego, przeprowadzenie oceny efektywności kosztowej w stosunku do obecnego standardu leczenia. Obecnie, w dniu 22.10.2021 r. ocena NCPE została wznowiona (*NCPE 2021*).

8 Dobór komparatorów

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (*MZ 08/01/2021*) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie wytyczne HTA (*AOTMIT 2016*) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

W ramach aktualnej praktyki klinicznej w Polsce u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny, nie jest dostępne jakiegokolwiek aktywne leczenie mające na celu podtrzymanie efektów chemioterapii I linii jako postępowania dodanego do najlepszej opieki medycznej (zgodnie z zaleceniami lekarza koordynującego i indywidualnymi potrzebami chorego, postępowanie takie może obejmować m.in. antybiotykoterapię, odpowiednie nawadnianie i odżywienie organizmu, miejscową, paliatywną radioterapię pojedynczych zmian oraz leczenie dolegliwości bólowych). Wobec tego właściwym komparatorem do analiz HTA dla zdefiniowanej interwencji jest obecnie **najlepsza opieka medyczna (BSC, z ang. Best Supportive Care)** (bez zastosowania aktywnego leczenia podtrzymującego +/- placebo w badaniach klinicznych celem zaślepienia ocenianej interwencji).

9 Dobór punktów końcowych

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych w celu oceny korzyści zdrowotnej należy uwzględnić istotne klinicznie punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności, przebiegu i nasilenia jednostki chorobowej oraz jakości życia (AOTMiT 2016).

Złotym standardem oceny terapii onkologicznych jest ocena przeżycia całkowitego (OS, z ang. *Overall Survival*), zarówno EMA jak i FDA wskazują, że parametr OS stanowi uniwersalny punkt końcowy, umożliwiający bezpośrednią ocenę korzyści z leczenia. Jednocześnie jest to punkt końcowy, którego pełna ocena nie zawsze jest możliwa do przeprowadzenia ze względu na oczekiwane długie przeżycia chorych, co wymagałoby długiego okresu obserwacji w badaniu. Wobec powyższego wśród pierwszorzędowych punktów końcowych ocenianych dla nowych leków przeciwnowotworowych analizuje się również takie punkty końcowe jak przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. *Progression-Free Survival*) (EMA 2017). Istotna jest również ocena ogólnej odpowiedzi na zastosowywane leczenie (ORR, z ang. *Overall Response Rate*), jak i jej składowych (CR, PR, SD), czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR, z ang. *Time To Response*), czasu trwania odpowiedzi (DoR, z ang. *Duration of Response*) oraz kontroli choroby (DCR, z ang. *Disease Control*).

Eksperti EMA wskazują, że w analizie efektywności leków przeciwnowotworowych należy uwzględnić ocenę punktów końcowych klasyfikowanych jako PROs (z ang. *patient-reported outcomes*), które umożliwiają pełniejszą ocenę efektywności klinicznej zastosowanego leczenia na chorego, uwzględniając jego perspektywę i postrzeganie choroby (EMA 2017, EMA 2016). W opinii Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej, dr n. med. Beaty Jagielskiej, następstwem analizowanego problemu zdrowotnego są m.in.: niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba i obniżenie jakości życia (AOTMiT 117/2019). Oceny jakości życia u chorych na UC można dokonać stosując dedykowane ocenie chorych na UC kwestionariusze np. *National Comprehensive Cancer Network – Functional Assessment of Cancer Therapy Bladder Cancer Symptom Index-18* (FBI-SI-18) lub kwestionariusze ogólne tj. *EuroQol 5 Dimensions 5 Levels* (EQ-5D-5L).

W analizie bezpieczeństwa stosowania leku uwzględnione zostaną częstość występowania zdarzeń niepożądanych (AEs) oraz ich nasilenia i ciężkości, ocena zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, ocena zdarzeń niepożądanych związanych z układem immunologicznym oraz zmiany kluczowych parametrów laboratoryjnych.

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

W tabeli poniżej przedstawiono kluczowe informacje dotyczące punktów końcowych wybranych do analizy klinicznej, wraz z określeniem ich istotności dla procesu decyzyjnego wg systemu GRADE (Atkins 2004).

Tabela 21. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMIT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji.

Punkt końcowy	Kategoria wg wytycznych AOTMIT	Kategoria GRADE	Uzasadnienie
Przeżycie/śmiertelność	Punkt końcowy istotny klinicznie – śmiertelność	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> • UC w większości przypadków jest chorobą nieuleczalną, prowadzącą do zgonu co potwierdzają opinie ekspertów klinicznych; • pomimo wysokiego odsetka odpowiedzi na chemioterapię pierwszej linii u większości pacjentów dochodzi do progresji choroby w przeciągu kilku miesięcy, celem zastosowania leczenia podtrzymującego jest stabilizacja efektów chemioterapii, opóźnienie progresji choroby i wydłużenie przeżycia całkowitego.
Przeżycie bez progresji choroby	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej.	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> • Bezpośredni związek z głównym celem leczenia- stabilizacji efektów chemioterapii I linii i opóźnienia progresji choroby; • związek ze śmiertelnością – wystąpienie progresji po I linii chemioterapii oznacza znaczące pogorszenie rokowania, nasilenie objawów chorobowych i konieczność wdrożenia kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego lub postępowania paliatywnego; • związek z jakością życia – wystąpienie progresji oznacza pogorszenie objawów chorobowych.
Odpowiedź na leczenie, czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, czas trwania odpowiedzi oraz kontrola choroby (oceniana w stosunku do stanu po chemioterapii I linii)	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej.	Ważny	<ul style="list-style-type: none"> • Bezpośredni związek z jednym z głównych celów leczenia – ocena stabilizacji choroby lub wystąpienia odpowiedzi na leczenie w okresie po zakończeniu chemioterapii I linii.
Jakość życia	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do jakości życia.	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> • UC jest chorobą istotnie obniżającą jakość życia chorych co potwierdzają opinie ekspertów klinicznych. Wystąpienie progresji choroby po chemioterapii I linii prowadzi do pogorszenia rokowania, nasilenia objawów chorobowych i konieczności wdrożenia kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego lub paliatywnego.

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Punkt końcowy	Kategoria wg wytycznych AOT-MiT	Kategoria GRADE	Uzasadnienie
			Umożliwia także ocenę wpływu toksyczności leczenia na jakość życia.
Bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane)	Punkt końcowy istotny klinicznie.	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> Istotna jest ocena toksyczności i tolerancji wnioskowanej terapii.

W analizie ekonomicznej należy zastosować jednostkę wyników zdrowotnych – lata życia skorygowane o jakość (QALY), które są rekomendowaną przez AOTMiT miarą efektu, zwłaszcza w przypadku chorób przewlekłych o istotnym wpływie na jakość życia chorego (AOTMiT 2016).

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

10 Zakres analiz

10.1 Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego BAVENCIO® w terapii podtrzymującej pierwszej linii leczenia pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, u których nie doszło do progresji choroby w trakcie ani po leczeniu pierwszej linii chemioterapią indukującą, opartą na pochodnej platyny, w ramach programu lekowego. Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 08/01/2021*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.1 (*Higgins 2020*).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

Tabela 22. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	<ul style="list-style-type: none"> wiek powyżej 18 r.ż. rozpoznanie miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego (stopień IV) raka urotelialnego (UC) pęcherza moczowego lub miedniczki nerkowej lub gruczołu krokowego lub cewki moczowej lub moczowodu brak progresji choroby podczas stosowania chemioterapii paliatywnej opartej na pochodnych platyny (4-6 cykli cisplatyny z gemcytabiną i/lub karboplatyny z gemcytabiną) stan sprawności według ECOG 0 – 1 	<ul style="list-style-type: none"> brak spełnienia kryteriów włączenia
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	<ul style="list-style-type: none"> awelumab w monoterapii dawkowany zgodnie z ChPL, w ramach leczenia podtrzymującego wraz z najlepszą opieką medyczną (BSC) 	<ul style="list-style-type: none"> inne interwencje awelumab dawkowany niezgodnie z ChPL lub nie stosowany jako leczenie podtrzymujące po pierwszej linii chemioterapii

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	<ul style="list-style-type: none"> najlepsza opieka medyczna (BSC, z ang. <i>Best Supportive Care</i>) (bez zastosowania aktywnego leczenia podtrzymującego +/- placebo w badaniach klinicznych celem zaślepienia ocenianej interwencji) 	<ul style="list-style-type: none"> inne komparatory
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	<ul style="list-style-type: none"> skuteczność kliniczna: przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), odpowiedź na leczenie, czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR), czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR), kontrola choroby (DCR), jakość życia; bezpieczeństwo 	<ul style="list-style-type: none"> ocena farmakokinetyki/farmakodynamiki parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej lub bezpieczeństwa)
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	<ul style="list-style-type: none"> badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną (obserwacyjne, pragmatyczne, postmarketingowe lub na podstawie rejestrów), w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań pełnotekstowych przeglądy systematyczne oceniające stosowanie awelumabu w leczeniu podtrzymującym I linii w docelowej populacji chorych 	<ul style="list-style-type: none"> badania bez grupy kontrolnej, badania na zwierzętach, badania <i>in vitro</i>, serie przypadków, analizy ekonomiczne badania eksperymentalne wczesnych faz I/II badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

10.2 Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego BAVENCIO® w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-żyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 08/01/2021).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego BAVENCIO® w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednio związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 08/01/2021). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 08/01/2021) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

10.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego BAVENCIO® w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym BAVENCIO® jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego BAVENCIO® w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego w populacji chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji

docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu BAVENCIO®. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego. Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (*AOTMiT 2016*) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe koszty ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

11 Załączniki

11.1 Klasyfikacja zaleceń w odnalezionych wytycznych klinicznych

Tabela 23. Kategorie rekomendacji w wytycznych *National Comprehensive Cancer Network*.

Szczegóły		
Poziom dowodów naukowych	1a	Metaanalizy poprawnie zaprojektowanych badań klinicznych z randomizacją i grupą kontrolną
	1b	≥ 1 badanie z randomizacją
	2a	≥ 1 poprawnie zaprojektowane badanie z randomizacją
	2b	≥ 1 poprawnie zaprojektowane nie w pełni eksperymentalne badanie tj. badanie kohortowe
	3	Poprawnie zaprojektowane badania eksperymentalne typu opisowego tj. badania porównawcze, oceny korelacji czy badania kliniczno-kontrolne
	4	Wytyczne lub opinie gremiów eksperckich lub doświadczenie kliniczne prestiżowych ośrodków klinicznych lub serie przypadków.
Kategoria rekomendacji	1	Jednoznaczny konsensus ekspertów NCCN oparty o wysokiej jakości dowody naukowe
	2A	Jednoznaczny konsensus ekspertów NCCN oparty o dowody naukowe niższej jakości
	2B	Konsensus ekspertów NCCN oparty o dowody naukowe niższej jakości
	3	Brak konsensus ekspertów NCCN, niezależnie od rodzaju dowodów naukowych

Tabela 24. Kategorie rekomendacji w wytycznych *European Association of Urology*.

Szczegóły		
Poziom dowodów naukowych	1a	Metaanalizy poprawnie zaprojektowanych badań klinicznych z randomizacją i grupą kontrolną
	1b	≥ 1 badanie z randomizacją
	2a	≥ 1 poprawnie zaprojektowane badanie z randomizacją
	2b	≥ 1 poprawnie zaprojektowane nie w pełni eksperymentalne badanie tj. badanie kohortowe
	3	Poprawnie zaprojektowane badania eksperymentalne typu opisowego tj. badania porównawcze, oceny korelacji czy badania kliniczno-kontrolne
	4	Wytyczne lub opinie gremiów eksperckich lub doświadczenie kliniczne prestiżowych ośrodków klinicznych lub serie przypadków.
Kategoria rekomendacji	A	Rekomendacja oparta o wysokiej jakości, jednoznaczne dowody naukowe, w tym ≥ 1 badanie z randomizacją
	B	Rekomendacja oparta o wyniki poprawnie przeprowadzonych badań klinicznych, bez badania z randomizacją
	C	Rekomendacja podjęta pomimo braku bezpośrednich badań klinicznych o dobrej jakości odnoszących się do analizowanego problemu

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Tabela 25. Klasyfikacja zaleceń w wytycznych *European Society for Medical Oncology*.

Poziom/stopień	Szczegóły
Poziom dowodów naukowych (LoE)	
I	Wyniki przynajmniej jednego badania z randomizacją i grupą kontrolną o dobrej jakości metodologicznej lub metaanalizy poprawnie zaprojektowanych badań klinicznych bez heterogeniczności
II	Wyniki mniejszych badań z randomizacją lub dużych badań z randomizacją o niższej jakości metodologicznej lub metaanalizy takich badań lub badania o udowodnionej heterogeniczności
III	Prospektywne badania kohortowe
IV	Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne
V	Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków i przykłady z praktyki klinicznej
Stopień rekomendacji (SoR)	
A	Silne dowody na skuteczność terapii z znaczącą korzyścią kliniczną. Silna rekomendacja.
B	Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność terapii z ograniczoną korzyścią kliniczną. Ogólnie zalecane.
C	Niewystarczające dowody, które nie pozwalają ocenić stosunku korzyści i ryzyka (AEs, koszt terapii itp.). Terapia opcjonalna.
D	Umiarkowane dowody świadczące o nieskuteczności lub występowaniu AEs. Ogólnie nie zalecane.
E	Silne dowody świadczące o nieskuteczności lub występowaniu AEs. Nie rekomendowane w żadnej grupie.

Tabela 26. Klasyfikacja zaleceń w wytycznych *Spanish Society of Medical Oncology (SEOM)*.

Poziom/stopień	Szczegóły
Poziom dowodów naukowych (LoE)	
I	Wyniki przynajmniej jednego badania z randomizacją i grupą kontrolną o dobrej jakości metodologicznej lub metaanalizy poprawnie zaprojektowanych badań klinicznych bez heterogeniczności
II	Wyniki mniejszych badań z randomizacją lub dużych badań z randomizacją o niższej jakości metodologicznej lub metaanalizy takich badań lub badania o udowodnionej heterogeniczności
III	Prospektywne badania kohortowe
IV	Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne
V	Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków i przykłady z praktyki klinicznej
Stopień rekomendacji (SoR)	
A	Silne dowody na skuteczność terapii z znaczącą korzyścią kliniczną. Silna rekomendacja.
B	Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność terapii z ograniczoną korzyścią kliniczną. Ogólnie zalecane.
C	Niewystarczające dowody, które nie pozwalają ocenić stosunku korzyści i ryzyka (AEs, koszt terapii itp.). Terapia opcjonalna.
D	Umiarkowane dowody świadczące o nieskuteczności lub występowaniu AEs. Ogólnie nie zalecane.
E	Silne dowody świadczące o nieskuteczności lub występowaniu AEs. Nie rekomendowane w żadnej grupie.

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

11.2 Leki refundowane w Polsce w leczeniu nowotworu złośliwego pęcherza moczowego

Tabela 27. Leki refundowane w Polsce w leczeniu UC (MZ 21/10/2021).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość o pakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	1005.0, Carboplatinum	257,04	269,89	269,89	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	1005.0, Carboplatinum	39,96	41,96	41,96	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	1005.0, Carboplatinum	102,06	107,16	107,16	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	1005.0, Carboplatinum	18,25	19,16	19,16	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	1005.0, Carboplatinum	170,64	179,17	179,17	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu	1 fiol. 5 ml	1005.0, Carboplatinum	24,62	25,85	25,85	C.6.	bezpłatny	0

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość o pakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	do infuzji, 10 mg/ml								
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	1005.0, Carboplatinum	45,90	48,20	48,20	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	1005.0, Carboplatinum	139,32	146,29	146,29	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	1005.0, Carboplatinum	186,84	196,18	196,18	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	1005.0, Carboplatinum	36,72	38,56	38,56	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	1005.0, Carboplatinum	104,76	110,00	110,00	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania	1 fiol.po 5 ml	1005.0, Carboplatinum	12,74	13,38	13,38	C.6.	bezpłatny	0

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość o pakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	roztworu do infuzji, 10 mg/ml								
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	1005.0, Carboplatinum	131,76	138,35	138,35	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	1005.0, Carboplatinum	41,90	44,00	44,00	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	1005.0, Carboplatinum	102,28	107,39	107,39	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1005.0, Carboplatinum	24,84	26,08	26,08	C.6.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	1008.0, Cisplatinum	71,28	74,84	74,84	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,48	9,48	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania	1 fiol.po 50 ml	1008.0, Cisplatinum	42,12	44,23	44,23	C.11.	bezpłatny	0

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość o pakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	roztworu do infuzji, 1 mg/ml								
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	1008.0, Cisplatinum	6,26	6,57	6,57	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	1008.0, Cisplatinum	62,64	65,77	65,77	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	1008.0, Cisplatinum	31,32	32,89	32,89	C.11.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.po 75 ml	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	54,96	57,71	57,71	C.13.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	14,58	15,31	11,54	C.13.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	72,52	76,15	76,15	C.13.	bezpłatny	0
Dacarbazinum	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania	10 fiol.po 100 mg	1012.0, Dacarbazinum	151,20	158,76	158,76	C.16.	bezpłatny	0

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość o pakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg								
Dacarbazinum	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 1000 mg	1012.0, Dacarbazinum	151,20	158,76	158,76	C.16.	bezpłatny	0
Dacarbazinum	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol.po 200 mg	1012.0, Dacarbazinum	302,40	317,52	317,52	C.16.	bezpłatny	0
Dacarbazinum	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 500 mg	1012.0, Dacarbazinum	75,60	79,38	79,38	C.16.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	1014.1, Doxorubicinum	8,64	9,07	9,07	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	1014.1, Doxorubicinum	82,08	86,18	86,18	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu	1 fiol.po 100 ml	1014.1, Doxorubicinum	164,16	172,37	172,37	C.20.	bezpłatny	0

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość o pakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	do infuzji, 200 mg								
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	1014.1, Doxorubicinum	41,04	43,09	43,09	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	1014.1, Doxorubicinum	61,56	64,64	64,64	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	1014.1, Doxorubicinum	36,72	38,56	38,56	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,48	11,48	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Caelyx / Caelyx pegylated liposomal, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	1462,86	1536,00	1536,00	C.22.	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu	1 fiol. a 25 ml	1014.1, Doxorubicinum	30,24	31,75	31,75	C.20.	bezpłatny	0

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość o pakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	do infuzji, 2 mg/ml								
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	1014.1, Doxorubicinum	120,96	127,01	127,01	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1014.1, Doxorubicinum	6,70	7,04	7,04	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Myocet / Myocet liposomal, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do koncentratu do sporządzania dyspersji do infuzji, 50 mg	2 zest. po 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor)	1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum	3580,20	3759,21	3759,21	<1>C.21.a.; <2>C.21.b.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 5 ml	1016.0, Etoposidum	20,52	21,55	21,55	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	1016.0, Etoposidum	41,04	43,09	43,09	C.24.	bezpłatny	0

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość o pakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.po 20 ml	1016.0, Etoposidum	82,08	86,18	86,18	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 2,5 ml	1016.0, Etoposidum	12,31	12,93	12,93	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	1016.0, Etoposidum	30,13	31,64	31,64	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	1016.0, Etoposidum	60,37	63,39	63,39	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1016.0, Etoposidum	11,88	12,47	12,47	C.24.	bezpłatny	0
Fluorouracilum	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 20 ml	1018.0, Fluorouracilum	14,57	15,30	15,30	C.26.	bezpłatny	0
Fluorouracilum	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór	1 fiol.po 100 ml	1018.0, Fluorouracilum	72,36	75,98	75,98	C.26.	bezpłatny	0

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość o pakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml								
Fluorouracilum	Fluorouracil 1000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	1018.0, Fluorouracilum	14,47	15,19	15,19	C.26.	bezpłatny	0
Fluorouracilum	Fluorouracil 500 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	1018.0, Fluorouracilum	7,56	7,94	7,94	C.26.	bezpłatny	0
Fluorouracilum	Fluorouracil 5000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	1018.0, Fluorouracilum	72,36	75,98	75,98	C.26.	bezpłatny	0
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	1018.0, Fluorouracilum	6,05	6,35	6,35	C.26.	bezpłatny	0
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	1018.0, Fluorouracilum	60,48	63,50	63,50	C.26.	bezpłatny	0
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	1018.0, Fluorouracilum	12,10	12,71	12,71	C.26.	bezpłatny	0
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu	1 fiol.po 10 ml	1020.0, Gemcitabinum	81,00	85,05	85,05	C.28.	bezpłatny	0

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość o pakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	do infuzji, 100 mg/ml								
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	1020.0, Gemcitabinum	118,80	124,74	124,74	C.28.	bezpłatny	0
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	1020.0, Gemcitabinum	17,82	18,71	18,71	C.28.	bezpłatny	0
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	1020.0, Gemcitabinum	162,00	170,10	170,10	C.28.	bezpłatny	0
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 25 ml	1020.0, Gemcitabinum	102,60	107,73	107,73	C.28.	bezpłatny	0
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 5 ml	1020.0, Gemcitabinum	27,00	28,35	28,35	C.28.	bezpłatny	0
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu	1 fiol.po 50 ml	1020.0, Gemcitabinum	205,20	215,46	215,46	C.28.	bezpłatny	0

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość o pakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	do infuzji, 2000 mg								
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	1023.0, Ifosfamidum	120,42	126,44	126,44	C.31.	bezpłatny	0
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	1023.0, Ifosfamidum	217,62	228,50	228,50	C.31.	bezpłatny	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Campto, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	1025.0, Irinotecanum	1061,62	1114,70	1114,70	C.35.	bezpłatny	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Campto, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	1025.0, Irinotecanum	161,59	169,67	169,67	C.35.	bezpłatny	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Campto, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1025.0, Irinotecanum	419,75	440,74	440,74	C.35.	bezpłatny	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	1025.0, Irinotecanum	162,00	170,10	170,10	C.35.	bezpłatny	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzenia	1 fiol.po 2 ml	1025.0, Irinotecanum	21,60	22,68	22,68	C.35.	bezpłatny	0

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość o pakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	roztworu do infuzji, 20 mg/ml								
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	1025.0, Irinotecanum	270,00	283,50	283,50	C.35.	bezpłatny	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1025.0, Irinotecanum	54,00	56,70	56,70	C.35.	bezpłatny	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	1025.0, Irinotecanum	138,24	145,15	145,15	C.35.	bezpłatny	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	1025.0, Irinotecanum	20,43	21,45	21,45	C.35.	bezpłatny	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	1025.0, Irinotecanum	216,00	226,80	226,80	C.35.	bezpłatny	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1025.0, Irinotecanum	44,82	47,06	47,06	C.35.	bezpłatny	0

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość o pakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, tabl., 10 mg	50 szt.	1028.3, Methotrexatum p.o	32,36	33,98	33,98	C.41.	bezpłatny	0
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	1028.2, Methotrexatum inj.	378,00	396,90	297,68	C.41.	bezpłatny	0
Methotrexatum	Metotreksat Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	1028.2, Methotrexatum inj.	283,50	297,68	297,68	C.41.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	1032.0, Paclitaxelum	259,20	272,16	272,16	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 16,7 ml	1032.0, Paclitaxelum	51,30	53,87	53,87	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	1032.0, Paclitaxelum	72,90	76,55	76,55	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania	1 fiol.po 5 ml	1032.0, Paclitaxelum	26,46	27,78	27,78	C.47.	bezpłatny	0

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość o pakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	roztworu do infuzji, 6 mg/ml								
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	1032.0, Paclitaxelum	145,80	153,09	153,09	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 16,7 ml	1032.0, Paclitaxelum	108,00	113,40	113,40	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.po 25 ml	1032.0, Paclitaxelum	145,80	153,09	153,09	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg	1 fiol.po 5 ml	1032.0, Paclitaxelum	32,40	34,02	34,02	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.po 50 ml	1032.0, Paclitaxelum	324,00	340,20	340,20	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania	1 fiol. a 16,7 ml	1032.0, Paclitaxelum	48,60	51,03	51,03	C.47.	bezpłatny	0

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość o pakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	roztworu do infuzji, 6 mg/ml								
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	1032.0, Paclitaxelum	14,58	15,31	15,31	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	1032.0, Paclitaxelum	145,80	153,09	153,09	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	1032.0, Paclitaxelum	259,20	272,16	272,16	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	1032.0, Paclitaxelum	72,90	76,55	76,55	C.47.	bezpłatny	0
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	1041.0, Vincristinum	24,84	26,08	26,08	C.61.	bezpłatny	0
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1041.0, Vincristinum	124,20	130,41	130,41	C.61.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Navelbine, koncentrat do sporządzania	10 fiol.po 1 ml	1042.1, Vinorelbinum inj	529,20	555,66	226,80	C.63.	bezpłatny	0

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość o pakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	roztworu do infuzji, 10 mg/ml								
Vinorelbinum	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 5 ml	1042.1, Vinorelbinum inj	2646,00	2778,30	1134,00	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	1042.2, Vinorelbinum p.o.	174,59	183,32	136,08	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	1042.2, Vinorelbinum p.o.	261,88	274,97	204,12	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 1 ml	1042.1, Vinorelbinum inj	540,00	567,00	226,80	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 5 ml	1042.1, Vinorelbinum inj	1285,20	1349,46	1134,00	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	1042.1, Vinorelbinum inj	32,40	34,02	22,68	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	1042.1, Vinorelbinum inj	162,00	170,10	113,40	C.63.	bezpłatny	0

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość o pakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Vinorelbinum	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 1 ml	1042.1, Vinorelbinum inj	21,60	22,68	22,68	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	1042.1, Vinorelbinum inj	108,00	113,40	113,40	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Vinorelbine Alvogen, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	1042.2, Vinorelbinum p.o.	129,60	136,08	136,08	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Vinorelbine Alvogen, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	1042.2, Vinorelbinum p.o.	194,40	204,12	204,12	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Vinorelbine Alvogen, kaps. miękkie, 80 mg	1 kaps.	1042.2, Vinorelbinum p.o.	518,40	544,32	544,32	C.63.	bezpłatny	0
Temozolomidum	Temodal, kaps. twarde, 100 mg	5 szt.	1080.0, Temozolomidum	453,60	476,28	476,28	C.64.	bezpłatny	0
Temozolomidum	Temodal, kaps. twarde, 140 mg	5 szt.	1080.0, Temozolomidum	635,04	666,79	666,79	C.64.	bezpłatny	0
Temozolomidum	Temodal, kaps. twarde, 180 mg	5 szt.	1080.0, Temozolomidum	816,48	857,30	857,30	C.64.	bezpłatny	0
Temozolomidum	Temodal, kaps. twarde, 20 mg	5 szt.	1080.0, Temozolomidum	90,72	95,26	95,26	C.64.	bezpłatny	0
Temozolomidum	Temodal, kaps. twarde, 250 mg	5 szt.	1080.0, Temozolomidum	1134,00	1190,70	1190,70	C.64.	bezpłatny	0

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość o pakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Temozolomidum	Temodal, kaps. twarde, 5 mg	5 szt.	1080.0, Temozolomidum	22,68	23,81	23,81	C.64.	bezpłatny	0
Temozolomidum	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 100 mg	5 szt. (saszetka)	1080.0, Temozolomidum	216,00	226,80	226,80	C.64.	bezpłatny	0
Temozolomidum	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 140 mg	5 szt. (saszetka)	1080.0, Temozolomidum	324,00	340,20	340,20	C.64.	bezpłatny	0
Temozolomidum	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 180 mg	5 szt. (saszetka)	1080.0, Temozolomidum	432,00	453,60	453,60	C.64.	bezpłatny	0
Temozolomidum	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 20 mg	5 szt. (saszetka)	1080.0, Temozolomidum	43,20	45,36	45,36	C.64.	bezpłatny	0
Temozolomidum	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 250 mg	5 szt. (saszetka)	1080.0, Temozolomidum	594,00	623,70	623,70	C.64.	bezpłatny	0
Temozolomidum	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 5 mg	5 szt. (saszetka)	1080.0, Temozolomidum	10,80	11,34	11,34	C.64.	bezpłatny	0
Temozolomidum	Temozolomide Sun, kapsułki twarde, 100 mg	5 kaps.	1080.0, Temozolomidum	183,60	192,78	192,78	C.64.	bezpłatny	0
Temozolomidum	Temozolomide Sun, kapsułki twarde, 140 mg	5 kaps.	1080.0, Temozolomidum	257,04	269,89	269,89	C.64.	bezpłatny	0
Temozolomidum	Temozolomide Sun, kapsułki twarde, 180 mg	5 kaps.	1080.0, Temozolomidum	330,48	347,00	347,00	C.64.	bezpłatny	0

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość o pakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Temozolomidum	Temozolomide Sun, kapsułki twarde, 20 mg	5 kaps.	1080.0, Temozolomidum	36,72	38,56	38,56	C.64.	bezpłatny	0
Temozolomidum	Temozolomide Sun, kapsułki twarde, 250 mg	5 kaps.	1080.0, Temozolomidum	459,00	481,95	481,95	C.64.	bezpłatny	0
Temozolomidum	Temozolomide Sun, kapsułki twarde, 5 mg	5 kaps.	1080.0, Temozolomidum	9,18	9,64	9,64	C.64.	bezpłatny	0

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

11.3 Wnioskowany program lekowy

Tabela 28. Wnioskowany program lekowy „Leczenie raka urotelialnego awelumabem (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68).

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]
[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]
[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]
[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]
[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]
[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]
[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]
[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]
[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]
[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]
[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]
[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]
[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]
[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]
[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[REDAKTED]		
[REDAKTED]		
[REDAKTED]		
[REDAKTED]		
[REDAKTED]		
[REDAKTED]		

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

11.4 Badanie ankietowe

11.4.1 Metodyka badania

Badanie ankietowe zostało przeprowadzone metodą kwestionariuszową – do wybranych ekspertów klinicznych przesłano przygotowany do wypełnienia kwestionariusz w formie dokumentu elektronicznego z prośbą o jego wypełnienie. Szablon kwestionariusza wypełnianego przez ekspertów przedstawiono w Rozdziale 11.4.3.

W poniższej tabeli przedstawiono podstawowe dane ekspertów, którzy wzięli udział w przeprowadzonym badaniu ankietowym.

Tabela 29. Podstawowe dane ekspertów biorących udział w badaniu ankietowym.

Ekspert	Specjalizacja	Nazwa reprezentowanego ośrodka	Liczba chorych z rakiem urotelialnym, leczonych w Ośrodku w ostatnim roku	Liczba chorych z rakiem urotelialnym, leczonych przez Eksperta wypełniającego ankietę w ostatnim roku
Ekspert 1 [REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Ekspert 2 (dr hab. n. med. Paweł Wiechno)	Onkologia kliniczna	Narodowy Instytut Onkologii w Warszawie, ul. WK Roentgena 5, 02-781 Warszawa	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Ekspert 3 (dr n. med. Piotr Tomczak)	Onkologia kliniczna, radioterapia onkologiczna	Szpital Kliniczny Nr. Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Ekspert 4 (dr hab. n. med. Jakub Kucharz)	Onkologia kliniczna	Klinika Nowotworów Układu Moczowego, Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Ekspert 5 [REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Ekspert 6 [REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

W badaniu udział wzięło **sześciu ekspertów klinicznych** – lekarzy specjalizujących się w urologii i leczeniu chorób onkologicznych. Ankietowani eksperci odesłali wypełnione kwestionariusze z uzupełnionymi odpowiedziami na większość pytań, które zostały wykorzystane do oszacowania części parametrów epidemiologicznych oraz wpływu na budżet. Badanie przeprowadzono w okresie **czerwiec-lipiec 2021**.

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

11.4.2 Wyniki badania

Ekspertom zadano **cztery pytania** dotyczące epidemiologii oraz obecnego oraz prognozowanego standardu postępowania z pacjentami chorującymi na rozlanego raka urotelialnego w Polsce. W poniższej tabeli podsumowano odpowiedzi udzielone przez ekspertów.

Tabela 30. Podsumowanie wyników badania ankietowego.

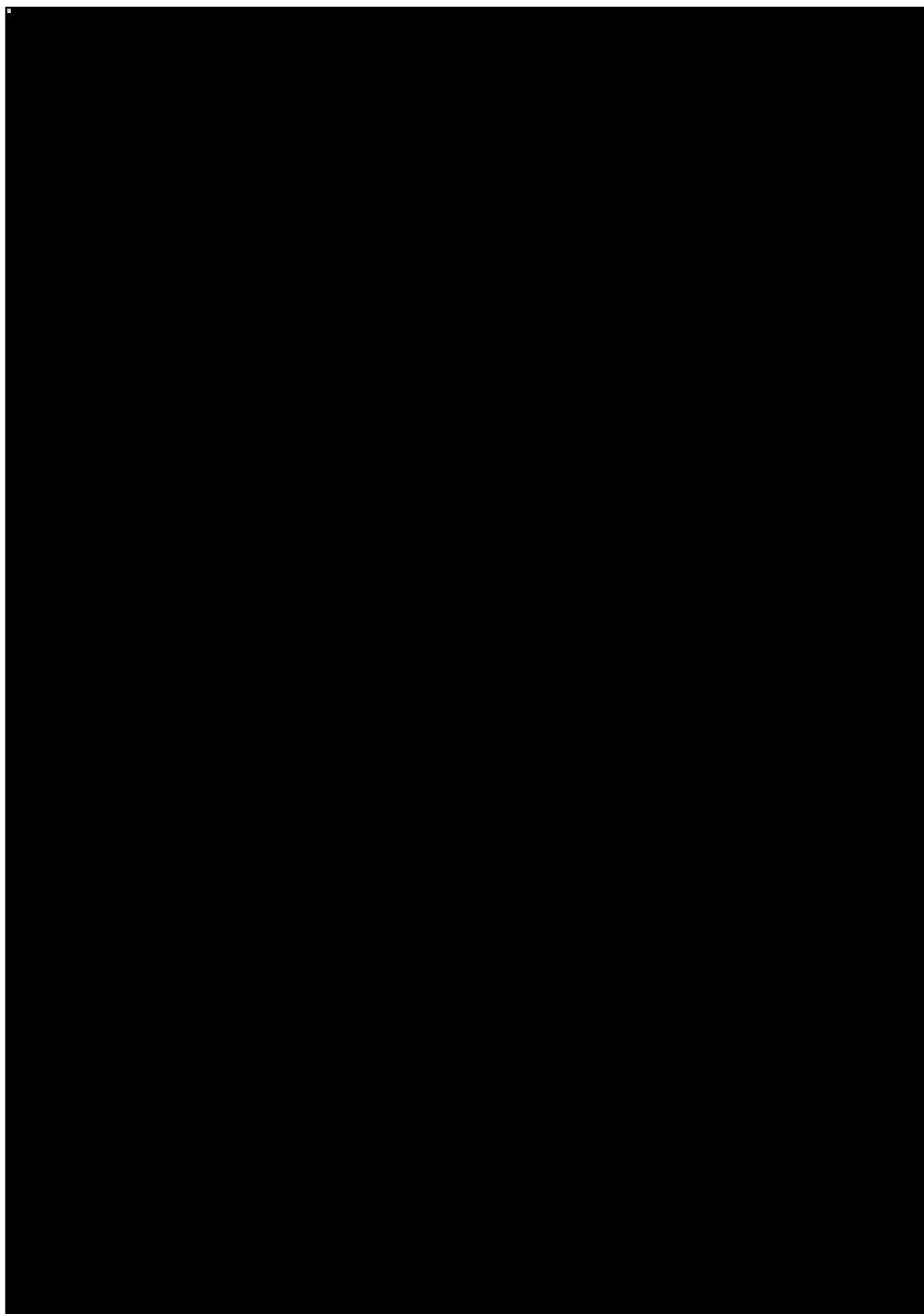
	Ekspert 1	Ekspert 2	Ekspert 3	Ekspert 4	Ekspert 5	Ekspert 6
1. Wiarygodność wstępnego oszacowania liczebności populacji docelowej (842 pacj. w 2022 r.)						
2. Odsetek chorych otrzymujących pierwszą linię leczenia systemowego (1L CTH, z lub bez Pt)						
3. Odsetek chorych w stadium IV, otrzymujących w 1L CTH zawierającą:						
cisplatynę, w tym:						
cisplatyna + gemcytabina						
karboplatynę, w tym:						
karboplatyna + gemcytabina						
4. Odsetek chorych w stadium IV, otrzymujących w 1L CTH zawierającą:						
Rok 1: bez ter. podtrzym.						
Rok 1: ter. podtrzym. AWE						
Rok 2: bez ter. podtrzym.						
Rok 2: ter. podtrzym. AWE						
b.o. – brak odpowiedzi,						

11.4.3 Szablon kwestionariusza

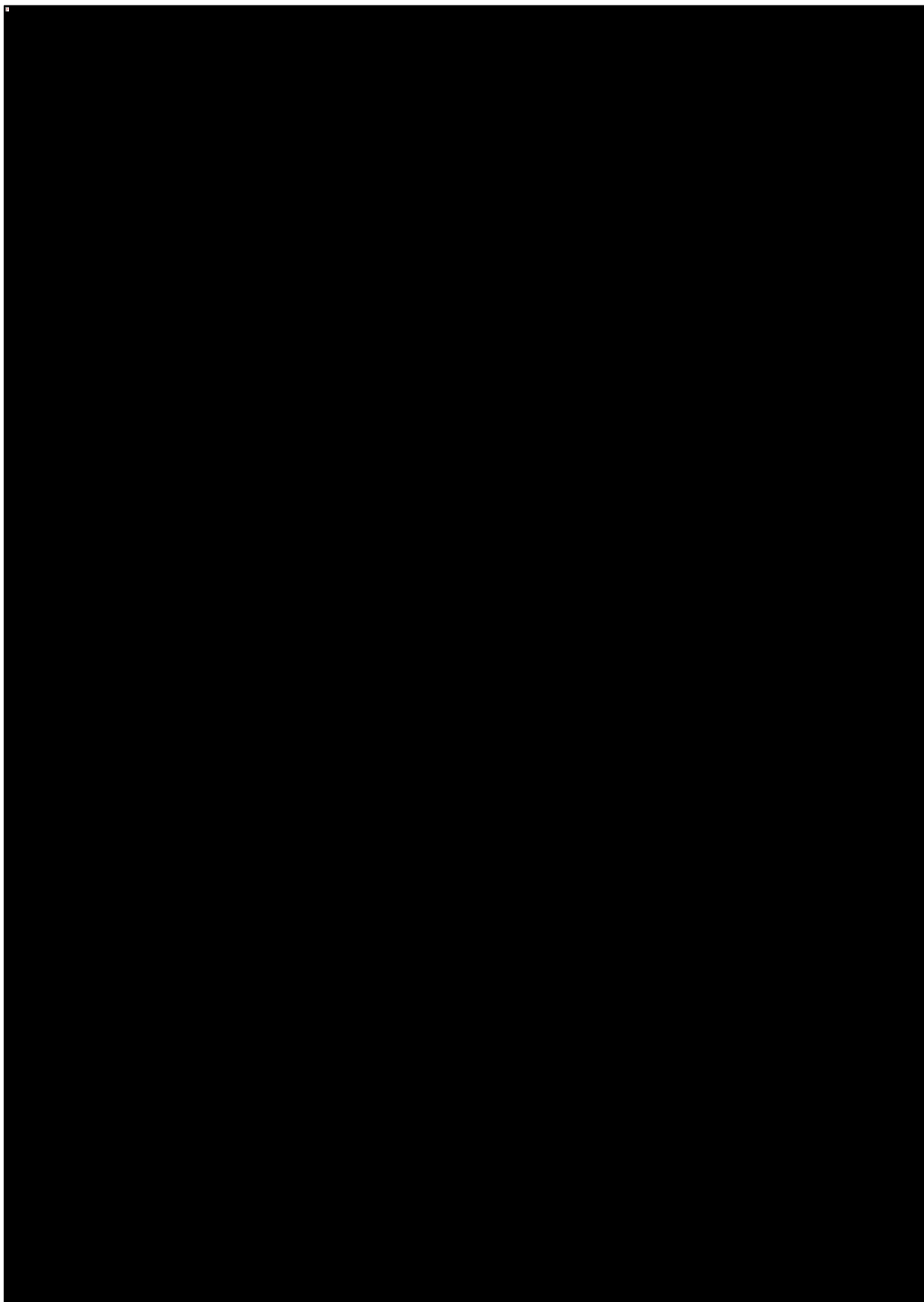


Bavencio (awelumab)

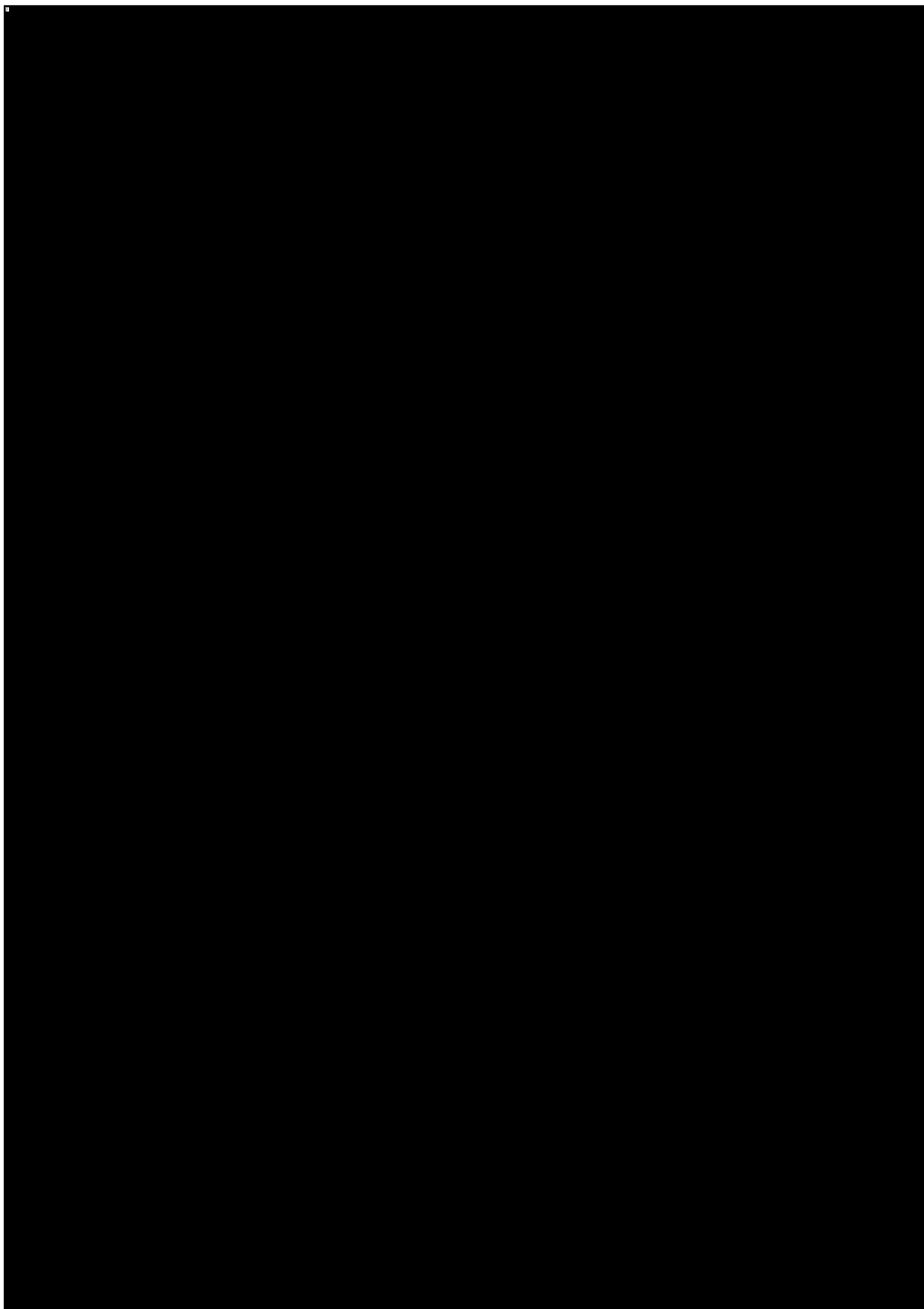
w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

**Bavencio (avelumab)**

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

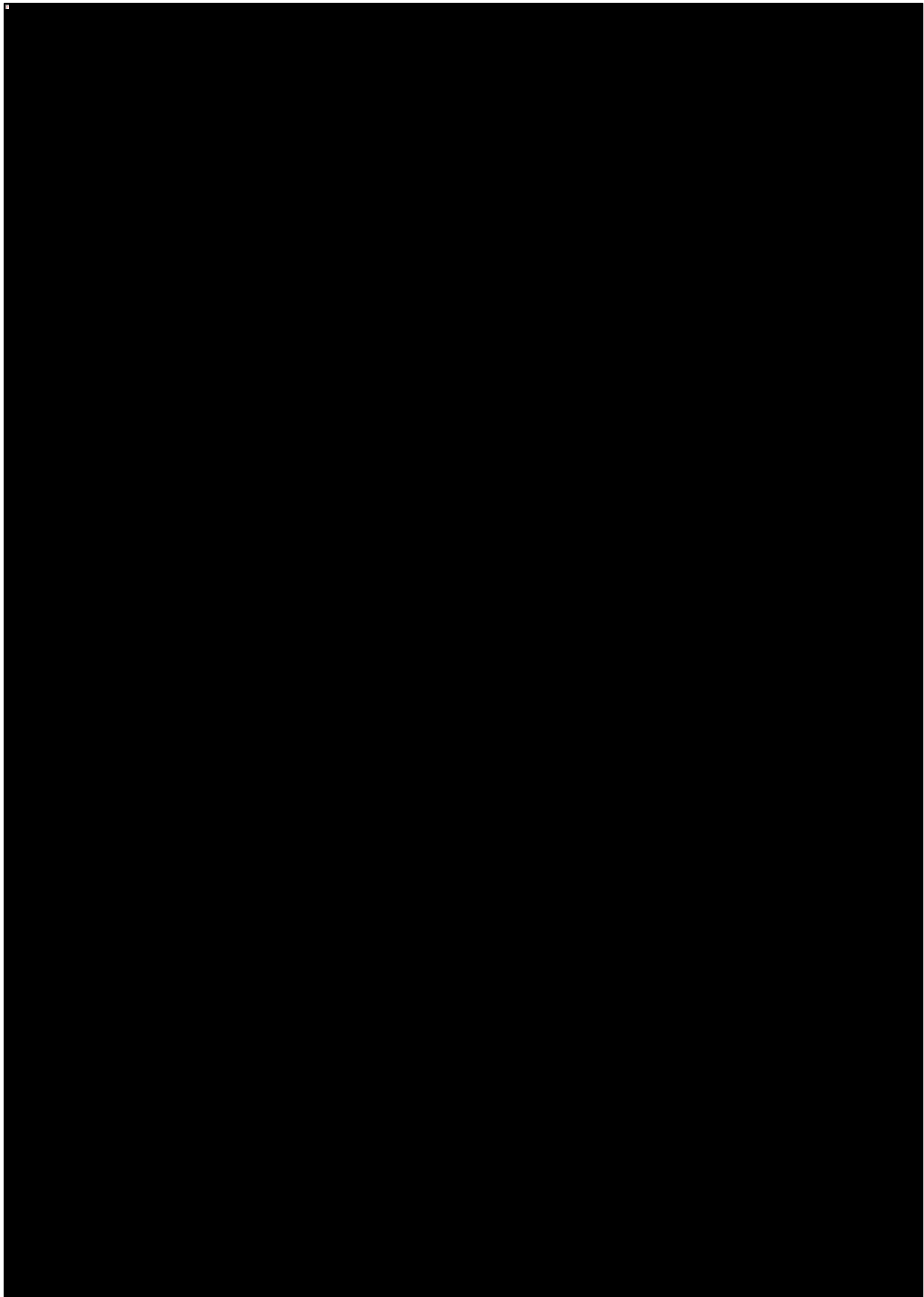
**Bavencio (awelumab)**

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny



Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

**Bavencio (avelumab)**

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

11.5 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autor	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKCYJA]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, projekt metodologiczny
[REDAKCYJA]	oszacowanie liczebności populacji docelowej, zakres analiz: ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia
[REDAKCYJA]	opis problemu decyzyjnego
[REDAKCYJA]	opis interwencji, opis wytycznych HTA
[REDAKCYJA]	oszacowanie liczebności populacji docelowej, zakres analiz ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia
[REDAKCYJA]	oszacowanie liczebności populacji docelowej, zakres analiz ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia
[REDAKCYJA]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, projekt metodologiczny

Spis Tabel

Tabela 1. Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (<i>ICD-10 2019</i>).	16
Tabela 2. Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-11 (<i>ICD-11 2021</i>).	16
Tabela 3. Klasyfikacja TNM raka pęcherza moczowego (<i>Księżek 2020</i>).	17
Tabela 4. Klasyfikacja klinicznego zaawansowania raka pęcherza moczowego według TNM (<i>Magi-Galluzzi 2019</i>).	18
Tabela 5. Zachorowania na nowotwór złośliwy pęcherza moczowego (ICD-10 C67) raportowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (<i>KRN 2021</i>).	20
Tabela 6. Zgony z powodu nowotworu złośliwego pęcherza moczowego (ICD-10 C67) raportowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (<i>KRN 2021</i>).	21
Tabela 7. 5-letnie przeżycie polskich pacjentów z rakiem UC w latach 2000-2007 (<i>EUROCARE-5 Database</i>).	24
Tabela 8. Terapie zalecane przez ESMO w 1. linii leczenia pacjentów z wcześniej nieleczonym mUC (<i>ESMO eUpdate 2020</i>).	28
Tabela 9. Terapie zalecane przez ESMO w 2. i kolejnych liniach leczenia pacjentów z mUC (<i>ESMO eUpdate 2019b</i>).	29
Tabela 10. Terapie zalecane przez EAU w 1. linii leczenia pacjentów z wcześniej nieleczonym mUC (<i>Witjes 2020, Witjes 2021</i>).	30
Tabela 11. Przegląd wytycznych klinicznych: leczenie chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego.	41
Tabela 12. Wskazania rejestracyjne i refundacyjne terapii celowanych stosowanych w leczeniu raka urotelialnego.	51
Tabela 13. Wskazania rejestracyjne i refundacyjne klasycznych chemioterapeutyków stosowanych w leczeniu raka urotelialnego.	53
Tabela 14. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C67 (<i>ZUS 2021</i>).	57
Tabela 15. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: C67 (<i>ZUS 2021</i>).	57
Tabela 16. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane rozpoznaniem ICD-10: C67 (<i>ZUS 2021</i>).	58
Tabela 17. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu rozpoznania nowotworu złośliwego pęcherza moczowego (ICD-10 C67) (<i>NFZ 2021</i>).	59
Tabela 18. [REDACTED]	64
Tabela 19. Opis ocenianej interwencji – BAVENCIO® (awelumab).	67
Tabela 20. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego BAVENCIO®.	78
Tabela 21. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMIT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji.	84

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Tabela 22. Kryteria PICOS.....	86
Tabela 23. Kategorie rekomendacji w wytycznych <i>National Comprehensive Cancer Network</i>	90
Tabela 24. Kategorie rekomendacji w wytycznych <i>European Association of Urology</i>	90
Tabela 25. Klasyfikacja zaleceń w wytycznych <i>European Society for Medical Oncology</i>	91
Tabela 26. Klasyfikacja zaleceń w wytycznych <i>Spanish Society of Medical Oncology (SEOM)</i>	91
Tabela 27. Leki refundowane w Polsce w leczeniu UC (<i>MZ 21/10/2021</i>).....	92
Tabela 28. Wnioskowany program lekowy „Leczenie raka urotelialnego awelumabem (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68).....	111
Tabela 29. Podstawowe dane ekspertów biorących udział w badaniu ankietowym.....	115
Tabela 30. Podsumowanie wyników badania ankietowego.....	116

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Piśmiennictwo

- Alivia 2020** Awelumab wydłuża życie pacjentów z zaawansowanym rakiem pęcherza. 16 czerwca 2020. Dostępne online pod adresem: <https://alivia.org.pl/wiedza-o-raku/awelumab-wydluza-zycie-pacjentow-z-zaawansowanym-rakiem-pecherza/>. Data ostatniego dostępu: 07.07.2021 r.
- Andreassen 2016** Andreassen BK, Aagnes B, Gislefoss R, Andreassen M, Wahlqvist R. Incidence and Survival of urothelial carcinoma of the urinary bladder in Norway 1981-2014. *BMC Cancer*. 2016 Oct 13;16(1):799.
- AOTMiT 111/2019** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Keytruda (pembrolizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, EAN: 5901549325126 we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego i uzgodnionego programu lekowego: "Leczenie raka urotelialnego (ICD-10: C65, C66, C67, C68)". Dostęp on-line pod adresem: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6082-111-2019-zlc>
Data ostatniego dostępu: 28.10.2021 r.
- AOTMiT 117/2019** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak urotelialny pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD-10: C 67.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania środków publicznych. Dostęp on-line pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/311/RPT/311_OT.422.117.2019_Keytruda_pembrolizumab_C67.9.pdf
Data ostatniego dostępu: 28.10.2021 r.
- AOTMiT 089/2018** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Kompleksowa opieka onkologiczna – model organizacji diagnostyki i leczenia nowotworu złośliwego pęcherza moczowego. Opracowanie analityczne AOTMiT Nr: WS.4320.6.2020. Data ukończenia: 2 września 2020 r. Dostęp on-line pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/089/RPT/WS.4320.6.2020_RAPORT_RPM_BIP.pdf
Data ostatniego dostępu: 28.10.2021 r.
- AOTMiT 14/2018** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Opdivo, niwolumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 4 ml, kod EAN: 5909991220501; Opdivo, niwolumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 10 ml, kod EAN: 5909991220518; we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego i uzgodnionego z Wnioskodawcą w ramach programu lekowego: "Leczenie raka urotelialnego z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10: C65, C66, C67, C68). Dostęp on-line pod adresem: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5370-14-2018-zlc>
Data ostatniego dostępu: 28.10.2021 r.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostępne online pod adresem: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf
- Atkins 2004** Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schünemann HJ, Edejer T, Varonen H,
- Bavencio (awelumab)** w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

- Vist GE, Williams JW Jr, Zaza S; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004 Jun 19;328(7454):1490.
- Badrinath 2014** Badrinath R. Konety, Sam S. Chang: Management of Bladder Cancer: A Comprehensive Text With Clinical Scenarios. Springer, 2014. ISBN 978-1-4939-1881-2.
- Bellmunt 2014** Bellmunt J, Orsola A, Leow JJ, et al. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014;25 Suppl 3:iii40-iii48.
- Bhatt 2012** Bhatt J, Cowan N, Protheroe A, Crew J. Recent advances in urinary bladder cancer detection. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2012 Jul;12(7):929-39.
- CADTH 2021** Avelumab (Bavencio) for Urothelial Carcinoma – details. Dostępne online pod adresem: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2021/10225AvelumabUC_FnRec_REDACT_EC23Mar2021_final.pdf. Data ostatniego dostępu: 27.09.2021 r.
- Cato 2021** Catto JWF, Downing A, Mason S, Wright P, Absolom K, Bottomley S, Hounsome L, Hussain S, Varughese M, Raw C, Kelly P, Glaser AW. Quality of Life After Bladder Cancer: A Cross-sectional Survey of Patient-reported Outcomes. *Eur Urol*. 2021 May;79(5):621-632.
- Chłosta 2013** Chłosta PL, Wysocki PJ, Fijuth J. Rak pęcherza moczowego. Książek A, Potemski P, Borówka A, Chłosta PL, Demkow T, Fijuth J, Jaszczyński J, Wysocki PJ. W: Nowotwory układu moczowo-płciowego. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Zalecenia postępowania diagnostyczko terapeutycznego 2013; s 353-369.
- ChPL Bavencio 2021** Charakterystyka Produktu Leczniczego BAVENCIO® EMEA/H/C/004338 - EMEA/H/C/004338 - II/0028 z dnia 26.10.2021 r.
- Crow 2003** Crow P, Ritchie AW. National and international variation in the registration of bladder cancer. *BJU Int*. 2003 Oct;92(6):563-6.
- Daneshmand 2021** Daneshmand S. Epidemiology and risk factors of urothelial (transitional cell) carcinoma of the bladder. UpToDate 2021. Dostępne online pod adresem: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-risk-factors-of-urothelial-transitional-cell-carcinoma-of-the-bladder> Data ostatniego dostępu: 27.09.2021 r.
- Didkowska 2019** Didkowska J, Wojciechowska U, Czaderny K, Olasek P, Ciuba A. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2017 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów. Ministerstwo Zdrowia. Warszawa 2019.
- EMA 2016** Wytyczne oceny leków przeciwnowotworowych u ludzi – stosowanie punktów końcowych typu PROs, dokument EMA z 2016 r.
Dostępne online pod adresem:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/appendix-2-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 28.10.2021 r.
- EMA 2017** Wytyczne oceny leków przeciwnowotworowych u ludzi, dokument EMA z 2017 r. (w trakcie aktualizacji). Dostępne online pod adresem:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 28.10.2021 r.
- EPAR 2021** Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. Bavencio. International non-proprietary name: awelumab. EMA/CHMP/3166/2021
Dostęp on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/bavencio-h-c-004338-ii-0018-epar-assessment-report-variation_en.pdf

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Data ostatniego dostępu: 28.10.2021 r.

ESMO eUpdate 2019a ESMO Guidelines Committee. eUpdate – Bladder Cancer Treatment Recommendations. Published: 16 December 2019. Dostępne online: <https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/bladder-cancer/eupdate-bladder-cancer-treatment-recommendations2>

Data ostatniego dostępu: 28.10.2021 r.

ESMO eUpdate 2019b ESMO Guidelines Committee. eUpdate – Bladder Cancer Treatment Recommendations. Published: 16 December 2019. Dostępne online: <https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/bladder-cancer/eupdate-bladder-cancer-treatment-recommendations3>

Data ostatniego dostępu: 28.10.2021 r.

ESMO eUpdate 2020 ESMO Guidelines Committee. eUpdate – Bladder Cancer Treatment Recommendations. Published: 16 July 2020. Dostępne online: <https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/bladder-cancer/eupdate-bladder-cancer-treatment-recommendations4>

Data ostatniego dostępu: 28.10.2021 r.

ESMO-MCBS 2021 ESMO-MCBS Scorecards. Avelumab. Dostępne online pod adresem: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-220-1>

Data ostatniego dostępu: 28.10.2021 r.

EUROCARE-5 Database Dane wygenerowane z bazy *EUROCARE-5 Database* [dnia 27.09.2021 r.]. Dostępne online pod adresem: <https://w3.iss.it/site/EU5Results/forms/SA0007.aspx> Data ostatniego dostępu: 27.09.2021 r.

Eylert 2013 Eylert MF, Hounscome L, Verne J, Bahl A, Jefferies ER, Persad RA. Prognosis is deteriorating for upper tract urothelial cancer: data for England 1985-2010. *BJU Int.* 2013 Jul;112(2):E107-13.

FDA 2017 FDA approves first skin treatment for rare form of skin cancer. Dostępne online pod linkiem: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-rare-form-skin-cancer?source=govdelivery&utm_medium=email&utm_source=govdelivery. Data ostatniego dostępu: 28.10.2021 r.

FDA 2021 FDA approves avelumab for urothelial carcinoma maintenance treatment. Dostępne online pod linkiem: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-avelumab-urothelial-carcinoma-maintenance-treatment>. Data ostatniego dostępu: 08.07.2021 r.

Gajate 2020 Gajate P, Torres-Jiménez J, Bueno-Bravo C, Couñago F. Practice change in the management of metastatic urothelial carcinoma after ASCO 2020. *World J Clin Oncol.* 2020 Dec 24;11(12):976-982.

Galsky 2011a Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, et al. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer "unfit" for Cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2011;29(17):2432-2438.

Galsky 2011b Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, et al. A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. *Lancet Oncol.* 2011;12(3):211-214.

González del Alba 2019 González Del Alba A, De Velasco G, Lainez N, Maroto P, Morales-Barrera R, Muñoz-Langa J, Pérez-Valderrama B, Basterretxea L, Caballero C, Vazquez S. SEOM clinical guideline for

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

- treatment of muscle-invasive and metastatic urothelial bladder cancer (2018). Clin Transl Oncol. 2019;21(1):64-74.
- Grivas 2021** Grivas P, Agarwal N, Pal S, Kalebastay AR, Sridhar SS, Smith J, Devgan G, Sternberg CN, Bellmunt J. Avelumab first-line maintenance in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: Applying clinical trial findings to clinical practice. Cancer Treat Rev. 2021 Jun;97:102187.
- HAS 2021** BAVENCIO – Carcinome urothelial (avelumab). Commission de la Transparence. Dostępne online pod adresem: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18984_BAVENCIO_PIC_EI_AvisDef_CT18984.pdf. Data ostatniego dostępu: 27.09.2021 r.
- Higgins 2020** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.1 (updated September 2020). Cochrane, 2020. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
- Horwich 2019** Horwich A, Babjuk M, Bellmunt J, et al. EAU-ESMO consensus statements on the management of advanced and variant bladder cancer-an international collaborative multi-stakeholder effort: under the auspices of the EAU and ESMO Guidelines Committees†. Ann Oncol. 2019;30(11):1697-1727.
- Howlader 2017** Howlader. Contents of the SEER Cancer Statistics Review (CSR), 1975-2014 Urinary Bladder Table 27.8 Cancer of the Urinary Bladder (Invasive and In Situ). Dostęp on-line pod adresem: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2014/results_merged/sect_27_urinary_bladder.pdf
Data ostatniego dostępu: 28.10.2021 r.
- ICD-10 2019** Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. Wersja 2019. Dostęp on-line pod adresem: <https://icd.who.int/browse10/2019/en>
<https://icd.who.int/browse11/l-m/en>
Data ostatniego dostępu: 28.10.2021 r.
- ICD-11 2021** ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics. 05/2021. Dostęp on-line pod adresem: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>
Data ostatniego dostępu: 28.10.2021 r.
- IQWiG 2021** Avelumab (Urothelkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Kurzfassung der Nutzenbewertung. Dostępne online pod adresem: https://www.iqwig.de/download/a21-23_avelumab_kurzfassung_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf?rev=204895. Data ostatniego dostępu: 28.10.2021 r.
- IZWOZ 2019** Koszty nowych technologii lekowych w leczeniu najczęściej diagnozowanych nowotworów. Prognoza 2019-2021”. Warszawa, 2019. Dostępne online pod adresem: https://www.politykazdrowotna.com/uploads/files/2019/11/22/Koszty_nowych_tehnologii_lekowych_w_leczeniu_najczesciej_diagnozowanych_nowotworow._Prognoza_2019-2021.pdf Data ostatniego dostępu: 28.10.2021 r.
- KRN 2021** Dane wygenerowane z bazy Krajowego Rejestru Nowotworów [dnia 27.09.2021 r.]. Dostępne online pod adresem: <http://onkologia.org.pl/raporty/> Data ostatniego dostępu: 28.10.2021 r.

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

- Książek 2020** Książek A, Załuska W. Nowotwory układu moczowego. Rozdział 2. Rak pęcherza moczowego. W: Gajowski P. Interna Szczeklika. Medycyna Praktyczna 2020. Dostęp elektroniczny.
- Laurent 2016** Laurent M, Brureau L, Demery ME, Fléchon A, Thuaut AL, Carvahlo-Verlinde M, Bastuji-Garin S, Paillaud E, Canoui-Poitaine F, Culine S. Early chemotherapy discontinuation and mortality in older patients with metastatic bladder cancer: The AGEVIM multicenter cohort study. *Urol Oncol*. 2017 Jan;35(1):34.e9-34.e16.
- Liedberg 2015** Liedberg F, Hagberg O, Holmäng S, Hosseini Aliabad A, Jancke G, Ljungberg B, Malmström PU, Åberg H, Jahnsen S. Local recurrence and progression of non-muscle-invasive bladder cancer in Sweden: a population-based follow-up study. *Scand J Urol*. 2015;49(4):290-5.
- Ma 2020** Xinran Ma, Lura Long, Sharon Moon, Blythe J.S. Adamson, Shrujal S. Baxi. Comparison of Population Characteristics in Real-World Clinical Oncology Databases in the US: Flatiron Health, SEER, and NPCR. medRxiv 2020.03.16.20037143.
- McCloskey 2020** McCloskey H, McCabe S, Gessner K, Filippou P, Hamad J, Deal AM, Smith A, Gore JL. Cancer stage and quality of life in bladder cancer. *Journal of Clinical Oncology* 38, no. 6_suppl (February 20, 2020) 466-466.
- Merseburger 2018** Merseburger AS, Apolo AB, Chowdhury S, et al. SIU-ICUD recommendations on bladder cancer: systemic therapy for metastatic bladder cancer. *World J Urol*. 2019;37(1):95-105 [Published online 20 September 2018].
- MZ 08/01/2021** ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- MZ 21/10/2021** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2021 r.
- NCCN 5.2021** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Bladder Cancer. Version 5.2021— October 20, 2021.
- NCPE 2021** Avelumab (Bavencio®) 1L maintenance urothelial carcinoma. HTA ID: 21001. Dostępne online pod adresem: <http://www.ncpe.ie/drugs/avelumab-bavencio-1l-maintenance-urothelial-carcinoma-hta-id-21001/>. Data ostatniego dostępu: 27.09.2021 r.
- NFZ 2021** Opracowanie własne na podstawie danych zamieszczonych na Portalu Statystyki NFZ. Dostępne online pod adresem: <https://statystyki.nfz.gov.pl/> Data ostatniego dostępu: 28.10.2021 r.
- NICE 2021** Avelumab for maintenance treatment of locally advanced or metastatic urothelial cancer after platinum-based chemotherapy. Dostępne online pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10624/documents/final-appraisal-determination-document> Data ostatniego dostępu: 28.10.2021 r.
- NICE Pathways 2021** National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Managing locally advanced or metastatic bladder cancer. NICE Pathway last updated: 27 October 2021. Dostępne online: <http://pathways.nice.org.uk/pathways/bladder-cancer>

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

- Data ostatniego dostępu: 28.10.2021 r.
- Onclive 2021** OncLive. Rosa K. EMA Accepts Application for Enfortumab Vedotin in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer. March 26, 2021. Dostępne online pod adresem: <https://www.onclive.com/view/ema-accepts-application-for-enfortumab-vedotin-in-locally-advanced-or-metastatic-urothelial-cancer>
- Data ostatniego dostępu: 28.10.2021 r.
- PBAC 2021** Public Summary Document– March 2021 PBAC Meeting. 6.02 AVELUMAB, Solution concentrate for I.V. infusion 200 mg in 10 mL, Bavencio® , Merck Healthcare Pty Ltd. Dostępne online pod adresem: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-03/files/avelumab-urothelial%20carcinoma-psd-mar-2021.pdf> Data ostatniego dostępu: 28.10.2021 r.
- PTU 2013** Wytyczne postępowania u chorych z naciekającym mięśniówką i przerzutowym rakiem pęcherza moczowego. European Association of Urology. Tłumaczenie: Popielicki TJ. Konsultacja merytoryczna: Kołodziej A, Matuszewski M. Polskie Towarzystwo Urologiczne, Warszawa 2013. Dostępne online: <https://www.pturol.org.pl/guidelines-rekomendacje-ptu>
- Data ostatniego dostępu: 28.10.2021 r.
- Rouprêt 2021** Rouprêt M, Babjuk M, Burger M, Compérat E, Cowan NC, Gontero P, Mostafid AH, Palou J, van Rhijn BWG, Shariat SF, Sylvester R, Zigeuner R. Upper Urinary Tract Urothelial Cell Carcinoma 2021. Dostępne online: <https://uroweb.org/guideline/upper-urinary-tract-urothelial-cell-carcinoma/#7>
- Data ostatniego dostępu: 28.10.2021 r.
- Shinagare 2011** Shinagare, N. H. Ramaiya, J. P. Jagannathan, F. M. Fennessy i inni. Metastatic pattern of bladder cancer: correlation with the characteristics of the primary tumor. „AJR Am J Roentgenol”. 196 (1), s. 117-122, 2011
- SMC 2021** Scottish Medicines Consortium. SMC2359. Avelumab 20mg/mL concentrate for solution for infusion (Bavencio®). Dostępne online pod adresem: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6187/avelumab-bavencio-final-july-2021-amended-050821-for-website.pdf> Data ostatniego dostępu: 27.09.2021
- Stein 2001** Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, Skinner E, Bochner B, Thangathurai D, Mikhail M, Raghavan D, Skinner DG. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. J Clin Oncol. 2001 Feb 1;19(3):666-75.
- Stelmach 2013** Stelmach A, Potemski P, Borówka A, Chłosta PL, Demkow T, Fijuth J, Jaszczyński J, Wysocki PJ. Nowotwory układu moczowo-płciowego (wersja online: <http://onkologia.zalecenia.med.pl/> Publikacja w dniu 01.03.2013). W: Krzakowski M, Warzocha M (red.). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 T. I.
- Data ostatniego dostępu: 28.10.2021 r.
- Warren 2019** Warren M, Kolinsky M, Canil CM, Czaykowski P, Sridhar SS, Black PC, Booth CM, Kassouf W, Eapen L, Mukherjee SD, Blais N, Eigl BJ, Winquist E, Basappa NS, North SA; GUMOC. Canadian Urological Association/Genitourinary Medical Oncologists of Canada consensus statement: Management of unresectable locally advanced and metastatic urothelial carcinoma. Can Urol Assoc J. 2019;13(10):318-327.

Bavencio (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

- Witjes 2020** Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R, et al. European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2020 Guidelines [published online ahead of print, 2020 Apr 29]. *Eur Urol.* 2020; S0302-2838(20)30230-X.
- Witjes 2020c** Witjes JA, Babjuk M, Bellmunt J, et al. EAU-ESMO Consensus Statements on the Management of Advanced and Variant Bladder Cancer-An International Collaborative Multistakeholder Effort: Under the Auspices of the EAU-ESMO Guidelines Committees [published correction appears in *Eur Urol.* 2020 Jul;78(1):e48-e50]. *Eur Urol.* 2020;77(2):223-250.
- Witjes 2021** Witjes JA (red.), Bruins HM, Cathomas R, Compérat E, Cowan NC, Gakis G, et al. Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer 2021. Dostępne online: <https://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic>
Data ostatniego dostępu: 28.10.2021 r.
- Wojciechowska 2020** Wojciechowska U, Didkowska J, Michałek I, Olasek P, Ciuba A. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2018 r. Warszawa, 2020.
Dostępne online pod adresem: http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2018.pdf Data ostatniego dostępu: 27.09.2021 r.
- ZUS 2021** Opracowanie własne na podstawie danych zamieszczonych na Portalu Statystycznym ZUS.
Dostępne online pod adresem: <https://psz.zus.pl/kategorie/inne> Data ostatniego dostępu: 28.10.2021 r.
- Zwrotnik raka 2021** Zwrotnik raka. Kampania edukacyjna: rak pęcherza – wykryj i lecz! Dostępne online pod adresem: <https://www.zwrotnikraka.pl/kampania-rak-pecherza-wykryj-lecz/> Data ostatniego dostępu: 28.10.2021 r.