

# Keytruda® (pembrolizumab) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego

## Analiza problemu decyzyjnego

**Autorzy**



**Konflikt interesów**

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę MSD. Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

**Dane kontaktowe**

HealthQuest sp. z o.o.  
ul. Mickiewicza 63  
01-625 Warszawa  
tel. +48 22 468 05 34  
[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)  
<http://www.healthquest.pl>

**Zamawiający**

MSD Polska  
ul. Chłodna 51  
00-867 Warszawa

# Spis treści

Spis treści.....	2
Skróty i akronimy .....	4
Streszczenie .....	6
<b>1 Cel analizy.....</b>	<b>8</b>
<b>2 Problem zdrowotny .....</b>	<b>9</b>
2.1 Definicja problemu zdrowotnego .....	9
2.1.1 Etiologia i patogenezę .....	10
2.1.2 Klasyfikacja.....	13
2.1.2.1 Typy morfologiczne.....	13
2.1.2.2 Ocena stopnia zaawansowania klinicznego.....	13
2.1.3 Rozpoznanie .....	15
2.1.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania .....	16
2.1.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	17
2.1.5.1 Chorobowość.....	17
2.1.5.2 Zapadalność .....	19
2.1.5.3 Śmiertelność .....	24
2.1.6 Aktualne postępowanie medyczne .....	27
2.1.6.1 Rak pęcherza moczowego (BC).....	27
2.1.6.2 Rak urotelialny górnych dróg moczowych (UTUC).....	31
2.1.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	32
2.2 Wybór populacji docelowej.....	43
<b>3 Interwencja - pembrolizumab (Keytruda®).....</b>	<b>45</b>
3.1 Charakterystyka interwencji.....	45
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej interwencji.....	45
3.1.2 Działania niepożądane .....	48
3.1.3 Monitorowanie stosowania technologii .....	52
3.1.4 Kompetencje personelu.....	52
3.2 Status refundacyjny w Polsce i innych krajach .....	52
3.2.1 Aktualna sytuacja refundacyjna w Polsce.....	52
3.2.2 Wnioskowane warunki refundacji pembrolizumabu.....	53
3.2.3 Uzasadnienie grupy limitowej dla pembrolizumabu .....	55
3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych .....	55
3.2.5 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT .....	58
3.2.6 Refundowane technologie medyczne .....	67
<b>4 Komparator .....</b>	<b>69</b>
4.1 Uzasadnienie wyboru komparatora .....	69
4.2 Charakterystyka komparatora .....	72

4.2.1	Paklitaksel .....	72
4.2.1.1	Zarejestrowane wskazania.....	74
4.2.1.2	Działania niepożądane .....	74
4.2.1.3	Monitorowanie stosowania technologii.....	76
4.2.1.4	Kompetencje personelu.....	76
4.2.2	Docetaksel .....	77
4.2.2.1	Zarejestrowane wskazania.....	78
4.2.2.2	Działania niepożądane .....	79
4.2.2.3	Monitorowanie stosowania technologii.....	80
4.2.2.4	Kompetencje personelu.....	80
<b>5</b>	<b>Efekty zdrowotne .....</b>	<b>81</b>
<b>6</b>	<b>Rodzaj i jakość dowodów .....</b>	<b>82</b>
<b>7</b>	<b>Podsumowanie .....</b>	<b>83</b>
<b>8</b>	<b>Aneks .....</b>	<b>84</b>
8.1	Leki refundowane w ramach katalogu chemioterapii w nowotworach złośliwych układu moczowego (ICD-10: C65, C66, C67, C68) .....	84
8.2	Leki refundowane w ramach programu lekowego B.141.FM .....	86
	<b>Spis rycin .....</b>	<b>87</b>
	<b>Spis tabel .....</b>	<b>88</b>
	<b>Bibliografia .....</b>	<b>90</b>



## Skróty i akronimy

aaMVAC	Schemat chemioterapii: metotreksat, winblastyna, doksorubicyna, cisplatyna z zagęszczeniem dawki (ang. <i>accelerated</i> )
AHS	<i>Alberta Health Service</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
ASE	Standardowa populacja Europy (ang. <i>European Standard Population</i> )
ASW	Standardowa populacja świata (ang. <i>Age Standardized World</i> )
BC	Rak pęcherza moczowego (ang. <i>Bladder cancer</i> )
BCG	Szczepionka <i>Bacillus Calmette-Guérin</i>
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
ddGC	Schemat chemioterapii: gemcytabina+cisplatyna z zagęszczeniem dawki (ang. <i>dose-dense</i> )
ddMVAC	Schemat chemioterapii: metotreksat, winblastyna, doksorubicyna, cisplatyna z zagęszczeniem dawki (ang. <i>dose-dense</i> )
DNA	Kwas deoksyrybonukleinowy
EAU	<i>European Association of Urology</i>
EBRT	Radioterapia z pól zewnętrznych (ang. <i>external beam radiotherapy</i> )
ECOG	Skala pozwalająca określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency, EMA</i> )
ESMO	<i>European Society of Medical Oncology</i>
GLOBOCAN	Ang. <i>Global Cancer Observatory</i>
GC	Schemat chemioterapii oparty o cisplatynę i gemcytabinę
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
IARC	Międzynarodowa Agencja badań nad Rakiem(ang. <i>International Agency for Research on Cancer</i> )
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KRN	Krajowy rejestr nowotworów
KSS	Leczenie oszczędzające nerkę (ang. <i>kidney-sparing surgery</i> )
LRC	Cystektomia metodą laparoskopową (ang. <i>laparoscopic radical cystectomy</i> ),
MIBC	Rak pęcherza moczowego naciekający mięśniówkę (ang. <i>Muscle invasive bladder cancer</i> )
MRI	Obrazowanie rezonansem magnetycznym
M-VAC	Schemat chemioterapii: metotreksat, winblastyna, doksorubicyna, cisplatyna
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n.d.	nie dotyczy
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NMIBC	Rak pęcherza moczowego nienaciekający mięśniówki (ang. <i>Non-Muscle invasive bladder cancer</i> )

OS	Przeżycie ogólne
PET	Pozytonowa tomografia emisyjna
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby
PICO	Populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badania (ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study</i> )
PL	Program lekowy
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RC	Cystektomia ratująca
RCT	Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
RNU	Radykalna nefroureterektomia
RSS	Instrument podziału ryzyka
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
TCC	Rak przejściowokomórkowy (ang. <i>transitional cell carcinoma</i> )
TK	Tomografia komputerowa
TMT	Leczenie trójmodalne (ang. <i>Tri-modality therapy</i> )
TNM	Guz, węzły chłonne, przerzuty odległe (ang. <i>tumor, nodes, metastases</i> )
TPS	Odsetek komórek nowotworowych
TURB	Biopsja/Resekcja przecewkowa guza pęcherza moczowego
UC	Rak urotelialny (ang. <i>urothelial carcinoma</i> )
URS	Uteroskopia
UTUC	Górne drogi moczowe (ang. <i>Upper Urinary Tract Urothelial Cell Carcinoma</i> )



# Streszczenie

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych pembrolizumabu (Keytruda®) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego u pacjentów, u których wystąpił nawrót lub progresja choroby po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

Rak urotelialny (ang. *Urothelial carcinoma*, UC), znany również jako rak błony śluzowej układu moczowego, jest jednym z najczęstszych typów nowotworów pęcherza moczowego: stanowi około 90% przypadków wszystkich typów histologicznych tego nowotworu. Ten rodzaj raka rozwija się z komórek nabłonka wewnętrznej wyściółki dróg moczowych w pęcherzu. Do pozostałych typów histologicznych zalicza się raki płaskonabłonkowe i gruczolakoraki, które są rzadziej spotykane. Rak urotelialny występuje w następujących lokalizacjach anatomicznych według Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 obowiązującej w Polsce: miedniczka nerkowa (C65), nowotwór złośliwy moczowodu (C66), nowotwór złośliwy pęcherza moczowego (C67) oraz nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych narządów układu moczowego (C68). Przypadki występowania raków urotelialnych w gruczole krokowym (C61) są bardzo rzadkie i dotyczą raczej fragmentu cewki moczowej przechodzącej przez gruczoł krokowy (C68).

W 2021 roku w Polsce wśród mężczyzn rak pęcherza moczowego znajdował się na 4. miejscu (za rakiem płuca, jelita grubego oraz gruczołu krokowego) pod względem przyczyn zgonów nowotworowych - 5,9% zgonów, u kobiet odpowiadał on za 2,1% wszystkich zgonów spowodowanych chorobą nowotworową. W 2022 roku w Polsce współczynnik umieralności z powodu raka pęcherza moczowego standaryzowany względem populacji Europy (ASE) wynosił 22,62 u mężczyzn i 4,41 u kobiet. W Polsce w 2022 roku odnotowano 4180 zgonów na raka dróg moczowych. Ten rodzaj nowotworu zajmuje 13. miejsce pod względem liczby zgonów na nowotwory zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn. W Polsce w 2022 roku odnotowano 7458 nowych przypadków raka pęcherza moczowego, który stanowi dominującą lokalizację anatomiczną raka urotelialnego.

Rokowanie w przebiegu raka urotelialnego z przerzutami jest niepomyślne - 5-cio letnie przeżycia osiąga jedynie 8% chorych.

Metoda leczenia raka urotelialnego zależy od umiejscowienia nowotworu i jego zaawansowania. W oparciu o wytyczne wśród metod leczenia raka nienaciekającego mięśniówki wyróżnia się leczenie operacyjne oraz dopecherzową chemioterapię i immunoterapię. W przypadku raka naciekającego mięśniówkę stosuje się metody chirurgiczne, chemioterapię neoadjuwantową i adjuwantową, immunoterapię, radioterapię, zaś leczenie choroby rozsiaanej polega na zastosowaniu chemioterapii, immunoterapii i leczenia ukierunkowanego molekularnie.

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

Pembrolizumab w leczeniu raka urotelialnego jest zarejestrowany przez EMA w dwóch wskazaniach:

- w monoterapii w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny - na podstawie badania KEYNOTE-045, wskazanie obecnie wnioskowane;
- w monoterapii w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których łączny wynik pozytywny (ang. CPS, *Combined Positive Score*) z ekspresją



PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 10$  - na podstawie badania KEYNOTE-052, wskazanie nieobjęte przedmiotem niniejszych analiz.

Pembrolizumab w przedmiotowym wskazaniu został zarejestrowany w leczeniu zaawansowanego raka urotelialnego w 2017 roku i od tego czasu stanowi standard terapii. Obecnie stanowi preferowaną opcję terapeutyczną w leczeniu raka urotelialnego z przerzutami po niepowodzeniu uprzedniej chemioterapii opartej o platyny wymienianą przez najważniejsze polskie i międzynarodowe wytyczne kliniczne (AHS 2024, EAU 2024, NCCN 2024, PTOK 2022, PTOK 2024, ESMO 2024).

W Polsce pembrolizumab jest obecnie refundowany w ramach grupy limitowej „1143.0, Pembrolizumab” w ośmiu programach lekowych dotyczących leczenia raka jelita grubego, raka płuca i międzybłoniaka opłucnej, raka piersi, raka nerki, płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi, raka przetyku, połączenia żołądkowo-przetykowego i żołądka, czerniaka skóry lub błon śluzowych oraz raka szyjki macicy.

Tegoroczne wyniki czwartego wydania listy TOP TEN ONKO, czyli listy dziesięciu priorytetowych terapii lekowych w leczeniu nowotworów litych, które jeszcze nie są objęte refundacją w Polsce w 2024 roku, wybrane według propozycji prezesa Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i konsultanta krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej profesora Macieja Krzakowskiego i kluczowych ekspertów klinicznych wskazują, że pembrolizumab w leczeniu raka urotelialnego po progresji na chemioterapii opartej o platyny jest jednym z priorytetów refundacyjnych (5. miejsce w głosowaniu). (Puls Medycyny 2024).

Pembrolizumab we wnioskowanym wskazaniu był już wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT, z warunkowo pozytywną rekomendacją Prezesa Agencji i pozytywnym stanowiskiem Rady Przejrzystości. Negatywna decyzja refundacyjna Ministra Zdrowia sprawiła, że terapia ta została umieszczona na liście terapii niemożliwych do zastosowania w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych i obecnie nie ma do niej żadnego dostępu refundacyjnego, co powoduje istnienie ogromnej potrzeby medycznej.

Jako technologie opcjonalne dla pembrolizumabu przyjęto paklitaksel oraz docetaksel. Paklitaksel oraz docetaksel stanowią terapię refundowaną (poza wskazaniami rejestracyjnymi, jako off-label) w ramach leczenia raka urotelialnego. Porównanie preparatu Keytruda® z przyjętymi komparatorami zostanie przeprowadzone na podstawie efektów klinicznych związanych z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlających istotne klinicznie aspekty problemu zdrowotnego. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Keytruda® przedstawiona zostanie w oparciu o randomizowane badania kliniczne (KEYNOTE-045).

Preparat Keytruda® (pembrolizumab) w wyniku pozytywnej decyzji refundacyjnej byłby dostępny w ramach istniejącego programu lekowego B.141.FM „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)”, dając szansę pacjentom z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy wcześniej leczeni byli chemioterapią opartą na pochodnych platyny, na wydłużenie przeżycia, bez wpływu na bezpieczeństwo terapii i pogorszenie jakości życia.

Dodatkowo - pozytywna decyzja refundacyjna wyrównałaby szansę dostępu do skutecznej terapii dla grupy chorych, która ma nawrót lub progresję po chemioterapii opartej o platyny (taką szansę na dostęp do skutecznej immunoterapii tj. awelumabem, ma bowiem grupa chorych z uzyskaną minimum stabilizacją choroby po chemioterapii opartej o platyny).

# 1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych pembrolizumabu (Keytruda®) w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny.

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania pembrolizumabu w docelowej populacji chorych, tj. wg schematu obejmującego następujące elementy:

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

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

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



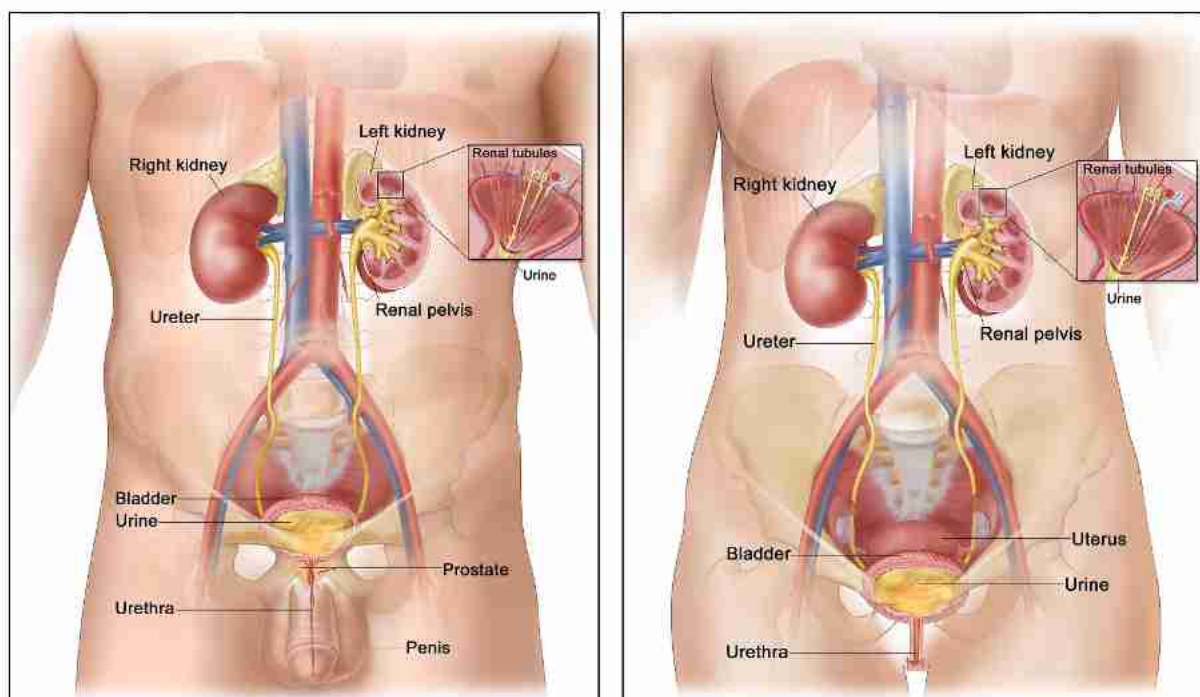
## 2 Problem zdrowotny

### 2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Rak urotelialny to rak nabłonka urotelialnego układu moczowego i jeden z najczęstszych typów raka pęcherza moczowego, występujący prawie trzy razy częściej u mężczyzn niż u kobiet. Rak urotelialny może występować w obrębie dolnych dróg moczowych (pęcherz moczowy i cewka moczowa) lub górnych dróg moczowych (układ kielichowo-miedniczkowy i moczowód). Najczęściej wywodzi się z nabłonka przejściowego wyściełającego pęcherz moczowy i może przybierać postać brodawki, wnikając do wnętrza pęcherza. Komórki rakowe tego typu, nazywane TCC (transitional cell carcinoma), są najlepiej poznane i najskuteczniej poddają się leczeniu (Ryc. 1) (Izdebska 2005, EAU UTUC 2022).

Systemem powszechnie stosowanym do oceny zaawansowania nowotworów jest system TNM, według którego ocenie podlega guz (T), zajęcie węzłów chłonnych (N) oraz obecność przerzutów odległych (M). Na podstawie tych kryteriów ocenia się stopień zaawansowania nowotworu, zazwyczaj w skali od I do IV. Różnice między poszczególnymi stopniami mają istotne znaczenie dla określenia odpowiedniego leczenia i prognozy. (Izdebska 2005, KRN baza wiedzy).

Ryc. 1. Schemat anatomiczny pęcherza moczowego wraz z moczowodami (NCI 2023).



Zgodnie z obowiązującą w Polsce Międzynarodową Statystyczną Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 nowotwór urotelialny może obejmować:

- C65 - nowotwór złośliwy miedniczki nerkowej,
  - C65.1 - przejście miedniczkowo-moczowodowe,
  - C65.2 - kielichy nerkowe,
- C66 - nowotwór złośliwy moczowodu,

- C67 - nowotwór złośliwy pęcherza moczowego,
  - C67.0 - trójkąt pęcherza moczowego,
  - C67.1 - szczyt pęcherza moczowego,
  - C67.2 - ścianę boczną pęcherza moczowego,
  - C67.3 - ścianę przednią pęcherza moczowego,
  - C67.4 - ścianę tylną pęcherza moczowego,
  - C67.5 - szyję pęcherza moczowego
  - C67.6 - ujście moczowodu,
  - C67.7 - moczownik,
  - C67.8 - zmianę przekraczającą granice pęcherza moczowego,
  - C67.9 - pęcherz moczowy, nieokreślony
- C68 - nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych narządów układu moczowego,
  - C68.0 - Cewkę moczową,
  - C68.1 - Gruczoły cewki moczowej,
  - C68.8 - Zmianę przekraczającą granice jednego umiejscowienia w obrębie układu moczowego,
  - C68.9 - Układ moczowy, umiejscowienie nieokreślone (MSKCiPZ 2008).

W programie lekowym B.141.FM znajduje się również kod ICD-10 odnoszący się do nowotworu złośliwego gruczołu krokowego (C61. Gruczoł krokowy - inaczej stercz lub prostata), który znajduje się u mężczyzn nieco poniżej pęcherza moczowego i otacza cewkę moczową. Większość - około 95% nowotworów złośliwych gruczołu krokowego to gruczolakoraki, a leczenie obejmuje operację, radioterapie lub leczenie systemowe (najczęściej terapię hormonalną lub klasyczną chemioterapię). W przypadku raka gruczołu krokowego nie stosuje się immunoterapii (Medycyna Praktyczna rak prostaty 2023). Obecność tego kodu ICD-10 (tj. C61, raka gruczołu krokowego) w programie lekowym związana jest prawdopodobnie z faktem przechodzenia cewki moczowej (C68) przez stercze (C61).

## 2.1.1 Etiologia i patogeneza

### Rak pęcherza moczowego

Głównym typem histologicznym raka pęcherza moczowego - stanowiącym 90% wszystkich typów - jest rak przejściowokomórkowy, który wywodzi się z komórek nabłonka dróg moczowych w pęcherzu, podczas gdy rak płaskonabłonkowy i gruczolakorak są mniej powszechne. Nie jest znany dokładny mechanizm prowadzący do zmiany prawidłowej komórki nabłonka pęcherza moczowego w nowotworową. Wśród najczęstszych wymienianych czynników etiologicznych mających wpływ na rozwój raka pęcherza moczowego znajduje się palenie tytoniu, chemikalia przemysłowe, genetyka, otyłość oraz choroby przewlekłe (Barber 2022, Izdebska 2005).

Najbardziej istotnym czynnikiem ryzyka raka pęcherza moczowego jest palenie tytoniu. Szacuje się, że odpowiada za około 50% przypadków. Wykazano, że palenie tytoniu zwiększa



ryzyko rozwoju raka pęcherza moczowego nawet czterokrotnie, przy czym śmiertelność z powodu raka pęcherza moczowego spowodowanego paleniem jest na drugim miejscu po śmiertelności z powodu palenia tytoniu w przypadku raka płuc. Dobrze znane karcynogeny zawarte w dymie tytoniowym to beta-naftyłamina i wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne. Te karcynogeny promują stan zapalny i metabolizują się w pęcherzu moczowym, prowadząc do powstawania adduktów DNA oraz trwałych mutacji genetycznych, które albo hamują geny supresorowe nowotworów, albo aktywują onkogeny (Barber 2022). Wykazano również, że istnieje różnica między rodzajami palenia - ryzyko zachorowania wśród palaczy papierosów tytoniowych było większe niż wśród palaczy fajek lub cygar (Jubber 2023).

Narażenie na niektóre chemikalia przemysłowe jest drugim co do wielkości czynnikiem ryzyka zachorowania na raka pęcherza moczowego. Badania wskazują, że mogą one być przyczyną około 25% zachorowań. Substancje chemiczne, o których wiadomo, że zwiększają ryzyko raka pęcherza moczowego obejmują barwniki anilinowe, 2-naftyloaminę, 4-aminobifenyl, ksenyloaminę, benzydynę oraz o-toluidynę. Zawody związane z większym ryzykiem raka pęcherza moczowego to skórnictwo oraz prace produkcyjne obejmujące barwniki, tekstylia, gumy, farby i tworzywa sztuczne. Innym zawodem, który wiąże się z większym ryzykiem raka pęcherza moczowego to kierowcy taksówek lub autobusów, którzy regularnie narażają się na substancje chemiczne obecne w spalinach diesla. Dodatkowo w rozporządzeniu ministra spraw wewnętrznych i administracji z dnia 23 maja 2019 roku w sprawie wykazu schorzeń i chorób pozostających w związku ze służbą w Policji, Straży Granicznej, Służbie Ochrony Państwa i Państwowej straży pożarnej ustalono, iż narażenie na długotrwałą styczność z chemicznymi czynnikami rakotwórczymi, np. produktami suchej destylacji węgla, ropy naftowej, łupków bitumicznych, smołowców i innych przyczynia się do powstawania nowotworów, w tym nowotworu złośliwego pęcherza moczowego. Ponieważ większy odsetek mężczyzn niż kobiet pali papierosy oraz pracuje w przemyśle chemicznym, to mężczyźni częściej zapadają na ten nowotwór (NHS 2021, Izdebska 2005, Farling 2017).

Kolejnym czynnikiem ryzyka zachorowania na raka pęcherza moczowego jest genetyka i dziedziczenie choroby. Badania skojarzeń na poziomie genomu zidentyfikowały potencjalne lokalizacje genetyczne, które mają powiązania z rozwojem raka pęcherza moczowego. Niektóre z zidentyfikowanych genów obejmują NAT2 (wolny acetylacyjny enzym, który detoksykuje aromatyczne aminy) oraz GSTM1 (enzym, który detoksykuje środowiskowe karcynogeny), przy czym NAT2 i GSTM1 wykazano, że mają synergiczny efekt z paleniem tytoniu. Pewne zespoły dziedziczne, takie jak zespół Lyncha i zespół Cowdena, mogą predysponować jednostkę do rozwoju raka pęcherza moczowego. W zespole Cowdena występuje defekt w genie supresorowym nowotworu PTEN, co predysponuje do różnych nowotworów, w tym do TCC. W zespole Lyncha występuje rozwój niepolipowatego raka jelita grubego zwiększone ryzyko raka pęcherza moczowego z powodu defektu w naprawie niesparowanych fragmentów DNA (Barber2022).

Czynnikiem, który wpływa na zachorowanie na nowotwór pęcherza moczowego, jest przewlekłe zapalenie pęcherza. Przewlekłe lub powtarzające się zakażenia lub stany zapalne dróg moczowych, które mogą wystąpić w przypadku długotrwałego stosowania cewnika moczowego, mogą zwiększać ryzyko płaskonabłonkowego raka pęcherza moczowego. W niektórych częściach świata rak płaskonabłonkowy jest powiązany z przewlekłym zapaleniem pęcherza moczowego wywołanym infekcją pasożytniczą znaną jako schistosomatoza (Mayo Clinic 2022, Barber 2022).

Do pozostałych czynników ryzyka, które mogą zwiększać ryzyko raka pęcherza zalicza się:



- radioterapię w leczeniu wcześniejszych nowotworów w pobliżu pęcherza moczowego (np. rak jelita),
- wcześniejsze leczenie niektórymi lekami stosowanymi w chemioterapii (np. cyklofosfamid i cisplatyna),
- stosowanie określonych metod leczenia cukrzycy typu 2,
- długotrwałe lub nawracające zakażenia dróg moczowych oraz długotrwałe kamienie pęcherza moczowego (NHS 2021).

### Rak górnych dróg moczowych (miedniczki nerkowej i moczowodu)

Nowotwory górnych dróg moczowych (ang. *Upper Urinary Tract Urothelial Cell Carcinoma*, UTUC) są rzadkie: stanowią jedynie 5-10% wszystkich nowotworów układu moczowego. W krajach zachodnich zapadalność wynosi 1-2 nowe przypadki na 100 tysięcy mieszkańców. Większość (60%) nowotworów górnych dróg moczowych jest inwazyjna w momencie diagnozy i ma zaawansowany stopień. Największy odsetek zachorowań przypada na 7. i 8. dekadę życia. U mężczyzn nowotwory górnych dróg moczowych występują trzy razy częściej niż u kobiet (KRN Nowotwór moczowodów 2024).

Podobnie jak w większości zmian nowotworowych pochodzenie raka moczowodów nie zostało dokładnie poznane, zidentyfikowano jednak wiele czynników zwiększających ryzyko zapadnięcia na raka.

Najważniejszym czynnikiem ryzyka jest palenie papierosów, odpowiadające za 50-65% przypadków u mężczyzn i 20-30% u kobiet. Zachorowalność na raka moczowodów zależy od czasu trwania palenia oraz ilości wypalanych papierosów dziennie. U nałogowych palaczy ryzyko zachorowania wzrasta prawie trzykrotnie (KRN nowotwór moczowodów 2024, EAU UTUC 2023).

Kwas arystolochowy i kwas nitrofenantrenokarboksyłowy, produkowane przez rośliny arystolochii, są istotnymi czynnikami ryzyka dla raka urotelialnego. Te substancje szkodzą układowi moczowemu poprzez uszkodzenie kanalików proksymalnych nerek i mogą prowadzić do przewlekłej choroby kanalikowo-śródmiąższowej. Dodatkowo, ich mutagenne właściwości mogą sprzyjać rozwojowi nowotworów, w tym raka pęcherza moczowego, nerki, wątroby oraz dróg żółciowych wewnątrzwątrobowych. Narażenie na kwas arystolochowy może następować poprzez zanieczyszczenie środowiska roślinami arystolochii lub spożywanie ziółowych preparatów zawierających te rośliny. Po kontakcie z organizmem kwas arystolochowy reaguje z DNA, tworząc trwałe zmiany w materiale genetycznym, które mogą przyczynić się do rozwoju raka urotelialnego. Jednakże, mimo powszechności narażenia, rozwój raka dróg moczowych z tego powodu występuje u mniejszości osób narażonych. Proces powstawania nowotworu jest złożony i obejmuje długotrwałe zmiany genetyczne, które stwarzają ryzyko mutacji charakterystycznych dla raka urotelialnego (EAU UTUC 2023).

Wrodzone wady obejmujące moczowody mogą predysponować do wystąpienia raka moczowodów. Dochodzą do tego poznane liczne zaburzenia genetyczne wpływające na powstanie raka. Zespół Lyncha to schorzenie genetyczne charakteryzujące się predyspozycją do wczesnego rozwoju raka jelita grubego oraz innych nowotworów złośliwych wynikających z mutacji linii zarodkowej w jednym allelu genów naprawy niedopasowania. Po raku jelita gru-

bego i raku endometrium, rak górnych dróg moczowych jest trzecim najczęstszym nowotworem złośliwym występującym u osób z zespołem Lyncha. Wykrycie UTUC u pacjentów z zespołem Lyncha ma istotne znaczenie kliniczne dla pacjentów i ich rodzin, ze względu na wysokie ryzyko wystąpienia wielu różnych nowotworów złośliwych u osób dotkniętych tym schorzeniem oraz silną dziedziczną predyspozycję do tej choroby. Mutacje germinalne w genach MMR występują u 9% pacjentów z UTUC, w porównaniu do 1% pacjentów z rakiem pęcherza moczowego (EAU UTUC 2023).

## 2.1.2 Klasyfikacja

### 2.1.2.1 Typy morfologiczne

Rak urotelialny w 90% przypadków dotyczy raka pęcherza moczowego, do pozostałych około 8,90% lokalizacji raka urotelialnego należą górne drogi moczowe - cewka, moczowód oraz miedniczka nerkowa (EAU UTC 2022).

Rodzaj raka pęcherza moczowego oznacza rodzaj komórki, w której rozpoczął się nowotwór. Najczęstszym typem raka pęcherza moczowego jest rak urotelialny pęcherza moczowego, nazywany również rakiem przejściowokomórkowym: stanowi on około 90% nowotworów pęcherza moczowego. Do rzadszych typów należą rak płaskonabłonkowy, gruczolowy, drobnokomórkowy oraz mięsakiowaty (Tab. 1). Rak pęcherza moczowego można opisać także na podstawie tego, jak daleko rozwinął się w ścianie pęcherza. Wyróżnia się wtedy naciekający mięśniówkę rak pęcherza moczowego (ang. *Muscle invasive bladder cancer*, MIBC) oraz nie-naciekający mięśniówki rak pęcherza moczowego (ang. *Non-muscle invasive bladder cancer* NMIBC) (Cancer Search UK 2022).

Tab. 1 Typy histologiczne nowotworów złośliwych pęcherza moczowego (AHS 2022, NIH 2023, Cancer Search UK 2022)

Typ histologiczny	Opis	Częstość występowania
Rak urotelialny/Rak przejściowokomórkowy	Nowotwór, który zaczyna się w komórkach nabłonka dróg moczowych, które wyściełają cewkę moczową, pęcherz moczowy, moczowody, miedniczkę nerkową i niektóre inne narządy. Prawie wszystkie nowotwory pęcherza moczowego to raki nabłonka dróg moczowych.	-90%
Rak płaskonabłonkowy	Oglądane pod mikroskopem komórki wyglądają bardzo podobnie do płaskich komórek znajdujących się na powierzchni skóry.	-5%
Rak gruczolowy (gruczolakorak)	Komórki nowotworowe zaczynają się w komórkach tworzących gruczoły.	-1-2%
Rak drobnokomórkowy	Zaczynają się w komórkach nerwowych zwanych komórkami neuroendokrynnymi. Nowotwory te często rosną szybko i zwykle wymagają leczenia chemioterapią, taką samą jak ta stosowana w przypadku drobnokomórkowego raka płuc.	<1%
Rak mięsakiowaty	Mięsaki zaczynają się w komórkach mięśniowych pęcherza moczowego.	-1%

### 2.1.2.2 Ocena stopnia zaawansowania klinicznego

Klasyfikacja nowotworów złośliwych TNM (ang. *Tumor, Nodes, Metastases*) jest najpowszechniej stosowaną metodą klasyfikacji stopnia rozprzestrzeniania się nowotworu (Tab. 2, Tab. 3). Stopnie zaawansowania klinicznego raka urotelialnego przedstawiono w Tab. 4.



## Rak pęcherza moczowego

Tab. 2 Klasyfikacja TNM raka pęcherza moczowego (EAU 2022, Przegląd Urologiczny 2009)

Kategoria	Charakterystyka
T - guz pierwotny	
Tx	Ocena guza pierwotnego nie jest możliwa
T0	Brak guza pierwotnego
Ta	Nieinwazyjny rak brodawczakowaty
Tis	Rak in situ 'płaski guz'
T1	Guz nacieka tkankę łączną podnabłonkową
T2	Guz nacieka błonę mięśniową
T2a	Guz powierzchownie nacieka mięśniówkę (poniżej 50% głębokości)
T2b	Guz głęboko nacieka mięśniówkę (ponad 50%)
T3	Guz nacieka tkanki okotopęcherzowe
T3a	Mikroskopowo
T3b	Makroskopowo
T4	Guz nacieka jeden z następujących narządów: stercz, macicę, pochwę, ścianę miednicy, ścianę jamy brzusznej
T4a	Guz nacieka stercz, macicę lub pochwę
T4b	Guz nacieka ścianę miednicy lub ścianę jamy brzusznej
N - regionalne węzły chłonne	
Nx	Ocena regionalnych węzłów chłonnych nie jest możliwa
N0	Brak przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
N1	Obecność przerzutów w pojedynczym węźle chłonnym miednicy (podbrzusznym, zasłonowym, biodrowym zewnętrznym lub przedkrzyżowym)
N2	Obecność przerzutów w więcej niż jednym węźle chłonnym miednicy (podbrzusznym, zasłonowym, biodrowym zewnętrznym lub przedkrzyżowym)
N3	Obecność przerzutów w węzłach chłonnych biodrowych wspólnych
M - przerzuty odległe	
Mx	Ocena przerzutów odległych nie jest możliwa
M0	Brak przerzutów odległych
M1	Obecność przerzutów odległych

## Rak górnych dróg moczowych

Tab. 3 Klasyfikacja TNM raka górnych dróg moczowych (EAU 2022)

Kategoria	Charakterystyka
T - guz pierwotny	
Tx	Ocena guza pierwotnego nie jest możliwa
T0	Brak guza pierwotnego
Ta	Nieinwazyjny rak brodawczakowaty
Tis	Rak in situ 'płaski guz'
T1	Guz nacieka tkankę łączną podnabłonkową
T2	Guz nacieka błonę mięśniową
T2a	Guz powierzchownie nacieka mięśniówkę (poniżej 50% głębokości)
T2b	Guz głęboko nacieka mięśniówkę (ponad 50%)

Kategoria	Charakterystyka
T3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Miedniczka nerkowa - guz nacieka poza mięśniówkę do tkanki tłuszczowej okołonerkowej lub mięszu nerkowego,</li> <li>Moczowód - guz nacieka poza mięśniówkę do tkanki tłuszczowej okółomoczowodowej</li> </ul>
T4	Guz atakuje sąsiednie narządy lub przenika przez nerkę do tkanki tłuszczowej okołonerkowej.
N - regionalne węzły chłonne	
Nx	Ocena regionalnych węzłów chłonnych nie jest możliwa
N0	Brak przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
N1	Przerzut w pojedynczym węźle chłonnym 2 cm lub mniej w największym wymiarze
N2	Przerzut w pojedynczym węźle chłonnym powyżej 2 cm lub w wielu węzłach chłonnych
M - przerzuty odległe	
M0	Brak przerzutów odległych
M1	Obecność przerzutów odległych

Tab. 4 Stopnie zaawansowania klinicznego raka urotelialnego (AHS 2022)

Stopień zaawansowania	Cecha T	Cecha N	Cecha M
0a	Ta	N0	M0
0is	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2a	N0	M0
	T2b	N0	M0
III	T3a	N0	M0
	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
IV	T4b	N0	M0
	Dowolne T	N1-3	M0
	Dowolne T	Dowolne N	M1

## 2.1.3 Rozpoznanie

### Rak pęcherza moczowego

Początkowa ocena pacjenta z podejrzeniem raka pęcherza moczowego opiera się na cystoskopii, ocenie funkcji nerek oraz obrazowaniu górnych dróg moczowych, najlepiej za pomocą tomografii komputerowej (TK) urografii. W celu oceny funkcji nerek u wszystkich pacjentów z podejrzeniem raka pęcherza moczowego należy wykonać oznaczenie poziomu azotu moczynowego we krwi oraz kreatyniny. Jeśli istnieje podejrzenie choroby przerzutowej, należy przeprowadzić pełną morfologię krwi oraz pełny panel metaboliczny, w tym oznaczenie poziomu fosfatasy alkalicznej i ocenę funkcji wątroby.

Cytologia moczu nie jest zalecana jako rutynowe badanie w ocenie bezobjawowej mikrohematurii, ponieważ kamienie nerkowe i infekcje dróg moczowych mogą prowadzić do fałszywie dodatnich wyników. Ma jednak wysoką czułość (ponad 90%) w przypadku wysokiego stop-



nia złośliwości nowotworów urotelialnych oraz raka in situ (stadium Tis), chociaż wyniki negatywne nie wykluczają obecności nowotworu. Cytologia moczu jest ważnym dodatkiem w ocenie pacjentów z wysokim ryzykiem nowotworów urotelialnych ze względu na swoją wartość predykcyjną u tych pacjentów. Jest również przydatna w monitorowaniu pacjentów z rozpoznaniem raka urotelialnym. Rutynowe testowanie markerów nowotworowych w moczu nie jest zalecane z powodu braku wiarygodności klinicznej.

Cystoskopia powinna być przeprowadzana u wszystkich pacjentów z krwiomoczem widocznym gołym okiem. Pacjenci z krwiomoczem i czynnikami ryzyka raka pęcherza (np. palenie tytoniu, drażniące objawy mikcji, narażenie na chemikalia) powinni być poddani cystoskopii bez względu na wiek. Pacjenci z nieprawidłowymi wynikami cytologii po płukaniu pęcherza lub patologią tkankową powinni przejść przezcewkową resekcję guza pęcherza moczowego (TURBT). Procedura ta dostarcza niezbędnych informacji histopatologicznych koniecznych do ostatecznego rozpoznania, stopniowania i klasyfikacji, oraz umożliwia usunięcie widocznego guza i pobranie próbek z otaczających mięśni w celu oceny głębokości nacieku (De-Georgre 2017).

### **Rak górnych dróg moczowych**

Wykrycie raka górnych dróg moczowych może być przypadkowe lub związane z objawami klinicznymi. Ból w boku, który może być spowodowany skrzepem lub blokadą spowodowaną tkanką nowotworową, występuje w około 20-32% przypadków. Dodatkowo objawy ogólnoustrojowe, takie jak utrata apetytu, utrata masy ciała, złe samopoczucie, zmęczenie, gorączka, nocne poty i kaszel, u pacjentów z UTUC, sugerują obecność przerzutów i związane są z gorszym rokowaniem. Objawy obecne przy diagnozie zwykle sygnalizują gorsze rokowanie (KRN 2024, EAU UTUC 2024).

U pacjentów, u których występuje ból w boku lub obserwuje się krew w moczu, lekarz może zdecydować się na wykonanie tomografii komputerowej (badanie z zastosowaniem znacznika uwidaczniającego moczowody) w celu dalszej diagnostyki. Jeśli wyniki badania sugerują obecność raka górnych dróg moczowych, lekarz może potwierdzić diagnozę poprzez procedurę zwaną ureteroskopią. Podczas ureteroskopii lekarz używa cystoskopu, jest to urządzenie wprowadzane przez cewkę moczową i pęcherz moczowy, a następnie w górę moczowodu, aby zbadać wnętrze nerki i moczowodu. Podczas tej procedury lekarz może pobrać próbkę tkanki (biopsję) przy użyciu narzędzi umieszczonych w kamerze. Dodatkowo lekarz ocenia obecność raka pęcherza moczowego, ponieważ pacjenci z UTUC są bardziej narażeni na tę chorobę. U niektórych pacjentów biopsja może być wykonana bez użycia ureteroskopu, zamiast tego lekarz może użyć igły wprowadzanej przez skórę (Urology Health 2023, EAU UTUC 2024, KRN 2024).

## **2.1.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania**

Podczas rozpoznania raka pęcherza moczowego zazwyczaj występują następujące objawy: masywny krwiomocz ze skrzepami, często przerywany, częstomocz, bolesne parcie na mocz oraz zatrzymanie moczu przez skrzepy krwi blokujące odpływ z pęcherza. Ponadto rak naciekający ujście moczowodu może spowodować jednostronne wodonercze (Szczeklik BC 2022).



Najczęstszym objawem raka miedniczki nerkowej i moczowodu jest krwimocz (u >75% chorych), bóle w okolicy lędźwiowej oraz kolka nerkowa. Ból spowodowany jest zwężeniem światła moczowodu przez guz i promieniuje on ku pachwinie (Szczeklik Rak miedniczki nerkowej i moczowodu 2022, PTOK 2022).

Rokowanie raka urotelialnego jest bezpośrednio związane z etapem diagnozy. Wystąpienie kolejnego raka pęcherza moczowego po leczeniu raka miedniczki nerkowej lub raka moczowodu występuje w 30-50% przypadków. W tabeli poniżej przedstawiono wskaźnik 5-letniego przeżycia u pacjentów z nowotworem pęcherza moczowego oraz nowotworem miedniczki nerkowej i moczowodu (NIH BC 2023, NIH 2002).

Tab. 5 Wskaźnik 5-letniego przeżycia raka urotelialnego (NIH BC 2023, NIH 2002)

Rodzaj nowotworu	Wskaźnik 5-letniego przeżycia
Nowotwór pęcherza moczowego	
Rak pęcherza moczowego in situ	97%
Rak pęcherza moczowego zlokalizowanego	71%
Rak pęcherza moczowego regionalny	39%
Rak pęcherza moczowego z przerzutami	8%
Nowotwór miedniczki nerkowej i moczowodu	
Rak zlokalizowany, niskiego stopnia, bez inwazji poza blaszką właściwą	100%
Rak zlokalizowany, stopień I-III, bez nacieku podnabłonkowego	80%
Rak miejscowy, wysoki stopień z naciekiem ściany miednicy	20-30%
Rak regionalny, wykraczający poza miedniczkę nerkową	5%

## 2.1.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Rak urotelialny jest drugim pod względem częstości występowania nowotworem urologicznym w krajach rozwiniętych. Może być zlokalizowany w dolnych drogach moczowych (pęcherz moczowy i cewka moczowa) lub górnych drogach moczowych (miedniczka i moczowód). Rak pęcherza moczowego stanowi 90-95% wszystkich nowotworów urotelialnych, podczas gdy rak nabłonka górnych dróg moczowych stanowi 5-10% (EAU 2022). Rak pęcherza moczowego stanowi istotną przyczynę zachorowalności i umieralności z powodu chorób nowotworowych na świecie. Zachorowalność na raka pęcherza moczowego rośnie wraz z wiekiem - najczęściej chorują mężczyźni w starszym wieku (56-74 lat), stanowiąc ponad 30% osób chorujących na ten nowotwór. Odsetek zgonów z powodu raka pęcherza moczowego jest najwyższy wśród osób w wieku 85+ lat i wynosi 32% (SEER 2022). W 2022 roku na świecie odnotowano ponad 614 tysięcy nowych przypadków raka pęcherza moczowego i ponad 220 tysięcy zgonów.

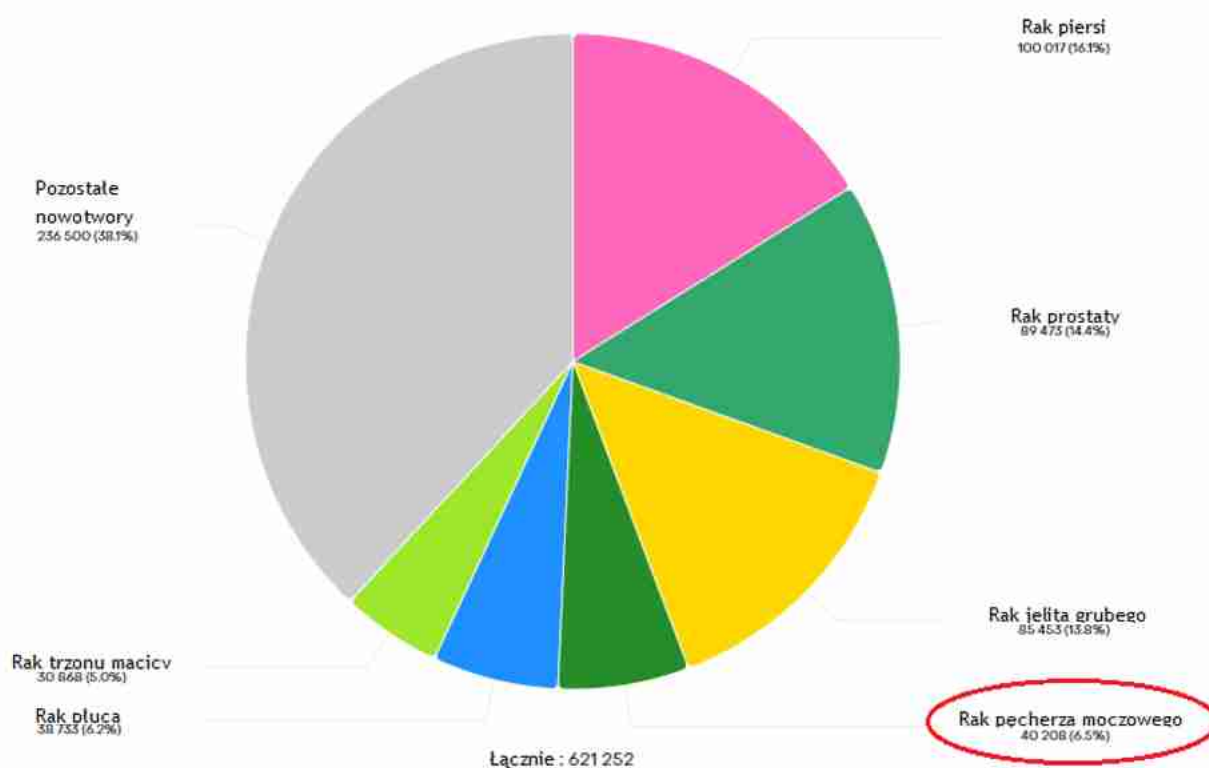
### 2.1.5.1 Chorobowość

Rak pęcherza moczowego jest 4. co do częstości występowania nowotworem wśród kobiet i mężczyzn z Polsce (po raku piersi, prostaty i jelita grubego). Według szacunkowych danych z bazy GLOBOCAN (ang. *Global Cancer Observatory*) (baza danych przygotowana przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem, IARC (ang. *International Agency for Research on Cancer*) w 2022 roku w Polsce, 5-letnia chorobowość na raka pęcherza moczowego wyniosła 40 208 przypadków, co stanowi 6,5% ogólnej liczby osób chorych na nowotwory (Ryc. 2, GLOBOCAN 2022).

W 2022 roku na świecie, według szacunkowych danych z bazy GLOBOCAN, współczynnik 5-letniej chorobowości na raka pęcherza moczowego został oszacowany na 18,3/100 000 osób, w tym 30,6/100 000 mężczyzn. Najwyższy współczynnik odnotowano w Europie (43,7/100 000 osób), następnie w Ameryce Północnej (40,7/100 000 osób) oraz w Oceanii (23,3/100 000 osób) (tabela poniżej, GLOBOCAN 2022).

W 2022 roku w Europie 5-letnią chorobowość na raka pęcherza moczowego oszacowano na 758 094 przypadków, co sprawia, że rak pęcherza moczowego jest 4. najczęściej występującym nowotworem w tym regionie. Oszacowane wartości wahały się od 112 637 przypadków we Włoszech do 82 przypadków dla Islandii. W Niemczech chorobowość na raka pęcherza moczowego oszacowano na 102 053 przypadków, w Wielkiej Brytanii na 79 763, Hiszpanii 75 824, a w Rosji 64 848 przypadków (GLOBOCAN 2022).

Ryc. 2 Chorobowość 5-letnia na nowotwory wśród kobiet i mężczyzn w Polsce w 2022 roku (GLOBOCAN 2022)



Tab. 6 Chorobowość 5-letnia na raka pęcherza moczowego na świecie w 2022 roku (GLOBOCAN 2022).

Region	5-letnia chorobowość (liczba przypadków)	5-letnia chorobowość (współczynnik chorobowości/100 000 osób)*
Azja	643 459	10,3
Afryka	97 605	12,1
Europa	758 094	43,7
Ameryka Łacińska i Karaiby	105 577	12,2
Ameryka Północna	327 816	40,7
Oceania	17 764	23,3

\*współczynnik standaryzowany względem populacji świata.



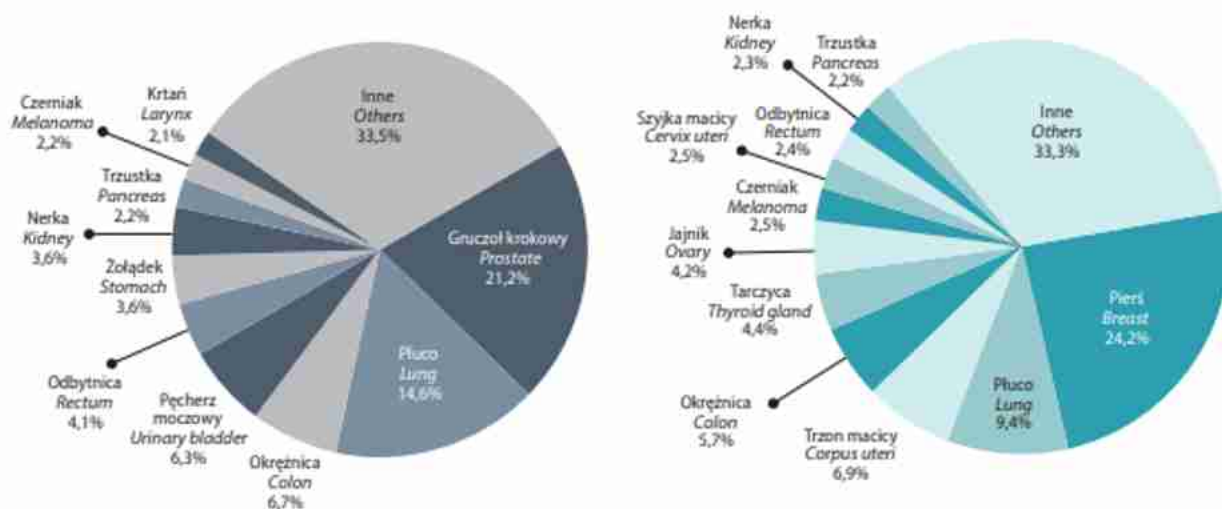
### 2.1.5.2 Zapadalność

W Polsce w 2021 roku, rak pęcherza moczowego znalazł się na 4. miejscu (za rakiem gruczołu krokowego, płuca i jelita grubego) wśród najczęściej rejestrowanych nowotworów u mężczyzn - 6,4% nowotworów. W przypadku kobiet rak pęcherza moczowego stanowił 2,0% wszystkich nowotworów (Ryc. 3). Współczynnik zachorowalności (ESP 2013) to wskaźnik epidemiologiczny, który opisuje liczbę nowych przypadków choroby w określonym czasie na określoną liczbę osób w populacji. W Polsce w 2022 roku wynosił dla nowotworu pęcherza moczowego 34,9/100 000 mężczyzn i 8,04/100 000 kobiet (KRN Raporty).

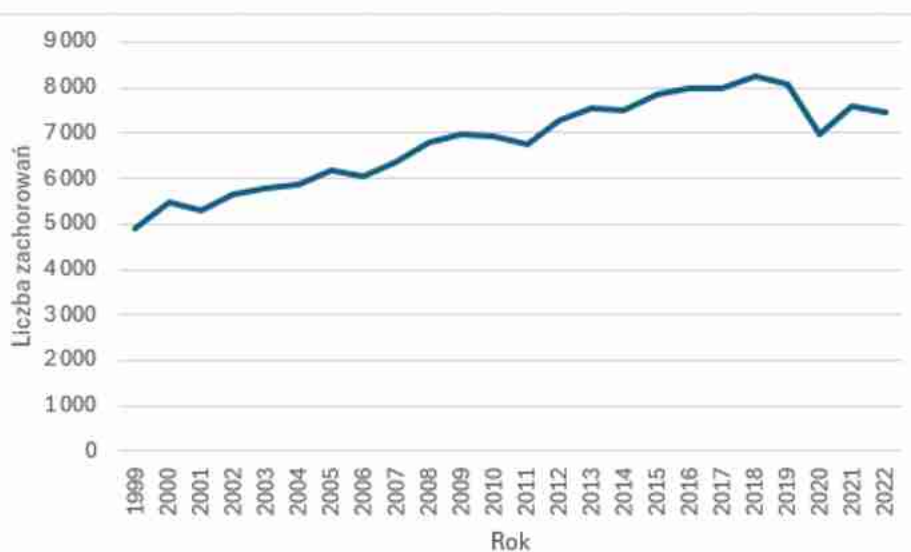
W Polsce na przestrzeni lat 1999-2022 zaobserwowano wzrost liczby zachorowań z powodu raka dróg moczowych (C65 - nowotwór złośliwy miedniczki nerkowej, C66 - nowotwór złośliwy moczowodu, C67 - nowotwór złośliwy pęcherza moczowego, C68 - nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych narządów układu moczowego) (Ryc. 4, Tab. 7). Największą liczbę zachorowań odnotowano w 2018 roku - 8 242 nowych przypadków (kobiet i mężczyzn), przy czym mężczyźni stanowili 73,7% nowych zachorowań (Tab. 8) (KRN Raporty).

Poniżej przedstawiono dane epidemiologiczne w odniesieniu do zachorowań i zgonów na raka dróg moczowych (C65, C66, C67, C68) w Polsce w populacji mężczyzn oraz kobiet (Tab. 8) (KRN Raporty).

Ryc. 3 Struktura zachorowań na nowotwory u mężczyzn (po lewej) i kobiet (po prawej) w Polsce w 2021 roku (KRN publikacje 2021).



Ryc. 4 Liczba zachorowań na raka dróg moczowych (C65, C66, C67) w Polsce na przestrzeni lat (KRN Raporty).



Tab. 7 Zachorowania na raka dróg moczowych (C65, C66, C67, C68) w Polsce w latach 1999-2022 (KRN, Raporty).

Rok	Zachorowania	Rok	Zachorowania
1999	4 917	2011	6 757
2000	5 470	2012	7 283
2001	5 285	2013	7 560
2002	5 631	2014	7 498
2003	5 770	2015	7 863
2004	5 878	2016	7 983
2005	6 168	2017	7 982
2006	6 043	2018	8 242
2007	6 345	2019	8 091
2008	6 780	2020	6 988
2009	6 975	2021	7 575
2010	6 922	2022	7 458

Tab. 8 Dane epidemiologiczne dla zapadalności na nowotwory złośliwe układu moczowego na podstawie danych KRN (2022).

Nowotwór złośliwy	Kod ICD-10	Płeć	Liczba zachorowań	ASW	ASE	Współczynnik surowy	Ryzyko skumulowane	Liczba zgonów	ASW	ASE	Współczynnik surowy	Ryzyko skumulowane
Miedniczki nerkowej	C65	M	192	0,55	1,23	1,05	0,14	68	0,18	0,45	0,37	0,06
		K	152	0,30	0,70	0,78	0,08	42	0,07	0,20	0,21	0,03
Moczowodu	C66	M	109	0,28	0,74	0,60	0,09	41	0,10	0,31	0,22	0,04
		K	72	0,15	0,34	0,37	0,04	28	0,04	0,13	0,14	0,02
Pęcherza moczowego	C67	M	5 154	13,70	34,89	28,19	4,37	2 985	7,39	22,62	16,33	3,26
		K	1 723	3,46	8,04	8,81	0,93	942	1,53	4,41	4,82	0,61
Innych nieokreślonych narządów moczowych	C68	M	33	0,09	0,21	0,18	0,02	47	0,12	0,37	0,26	0,05
		K	23	0,04	0,11	0,12	0,01	27	0,05	0,13	0,14	0,02
<b>Łącznie</b>	<b>C65-C68</b>	<b>M+K</b>	<b>7458</b>	<b>18,57</b>	<b>46,26</b>	<b>40,1</b>	<b>5,68</b>	<b>4180</b>	<b>9,48</b>	<b>28,62</b>	<b>22,49</b>	<b>4,09</b>

Współczynnik surowy - liczba zdarzeń (zachorowań lub zgonów) przeliczona na 100 tys. osób w badanej populacji,

Cząstkowy współczynnik zachorowalności (umieralności)- liczba zdarzeń (zachorowań lub zgonów) w określonej grupie wieku wyrażona na 100 tys. przedstawicieli populacji w danej grupie wieku,

Standaryzowany wg wieku współczynnik zachorowalności (umieralności)- określa, ile zachorowań (zgonów) wystąpiłoby w badanej populacji, gdyby struktura wieku tej populacji była taka sama jak struktura wieku populacji przyjętej za standard. Prezentowane dane odnoszą się do dwóch populacji standardowych: standardowej populacji świata (ASW - Age Standardized World) i standardowej populacji Europy (ASE - European Standard Population 2013).

Na świecie rak pęcherza moczowego jest 9. najczęściej diagnozowanym nowotworem w 2022 roku wśród kobiet i mężczyzn. W 2022 r. odnotowano 614 298 nowych przypadków zachorowań na świecie na nowotwór pęcherza moczowego wśród kobiet i mężczyzn a, współczynnik zapadalności na raka pęcherza moczowego został oszacowany na 5,6/100 000 osób. Na podstawie danych epidemiologicznych obserwuje się, że mężczyźni zapadają na raka pęcherza moczowego częściej niż kobiety (Tab. 10). Najwyższy współczynnik zapadalności odnotowano w Europie (12,0/100 000 osób), następnie w Ameryce Północnej (11,0/100 000 osób), Oceanii (6,6/100 000 osób), Afryce (4,7/100 000 osób), oraz Ameryce Łacińskiej i na Karaibach (4,0/100 000 osób). Na Ryc. 6 Tab. 10 Światowe i europejskie dane epidemiologiczne dotyczące zapadalności na raka pęcherza moczowego w 2022 roku (kobiety i mężczyźni) (GLOBOCAN 2022)

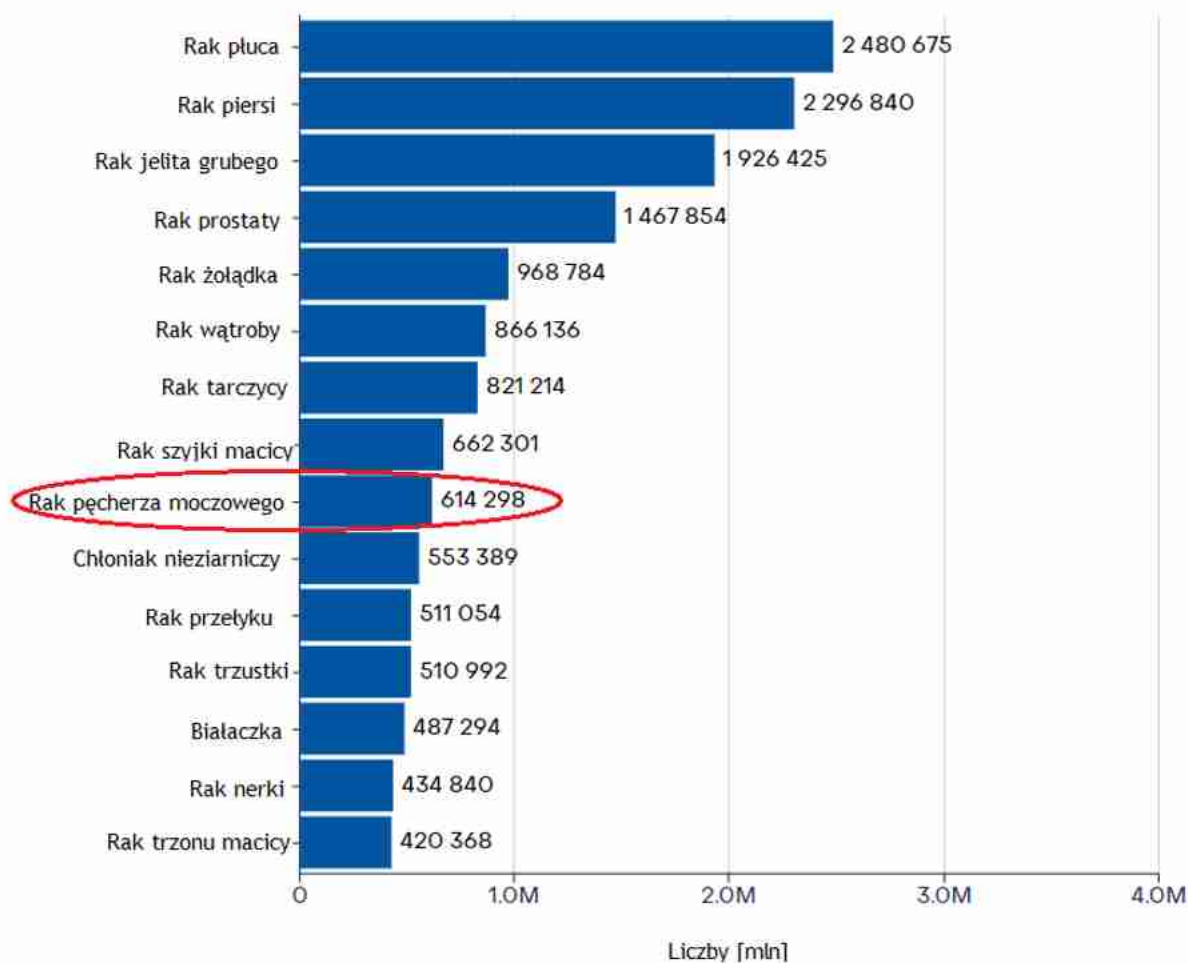
Populacja	Świat	Europa
Zapadalność		
Ogółem	614 298	224 777
Mężczyźni	471 293	172 588
Kobiety	143 005	52 189

Ryc. 6 przedstawiono standaryzowaną względem wieku częstość występowania raka pęcherza moczowego na świecie w 2022 roku (kobiety i mężczyźni). (GLOBOCAN 2022).

W 2022 roku w Europie zapadalność na raka pęcherza moczowego została oszacowana na 224 777 przypadków. Współczynnik zapadalności standaryzowany do wieku jest miarą używaną do porównywania wskaźników zapadalności na różne choroby pomiędzy różnymi populacjami, biorąc pod uwagę różnice w strukturze wiekowej tych populacji. Najwyższe współczynniki zapadalności standaryzowane do wieku (ASR World) jakie odnotowano wynoszą 19,3/100 000 osób dla Hiszpanii do 18,1/100 000 osób w Grecji i Włoch. Dla Polski współczynnik zapadalności standaryzowany do wieku na raka pęcherza moczowego wyniósł 12,9/100 000 osób (GLOBOCAN 2022).



Ryc. 5 Zachorowania na nowotwory na świecie z uwzględnieniem częstości występowania poszczególnych nowotworów wśród kobiet i mężczyzn (GLOBOCAN 2022)



Tab. 9 Zapadalność na raka pęcherza moczowego w 2022 roku (GLOBOCAN fact sheet 2022)

Region	Liczba nowych przypadków	Współczynnik zapadalności/100 000 osób*
Afryka	37 064	4,7
Ameryka Łacińska i Karaiby	35 791	4,0
Ameryka Północna	95 546	11,0
Azja	215 755	3,4
Europa	224 777	12,0
Oceania	5 365	6,6
Polska	11 992	12,9

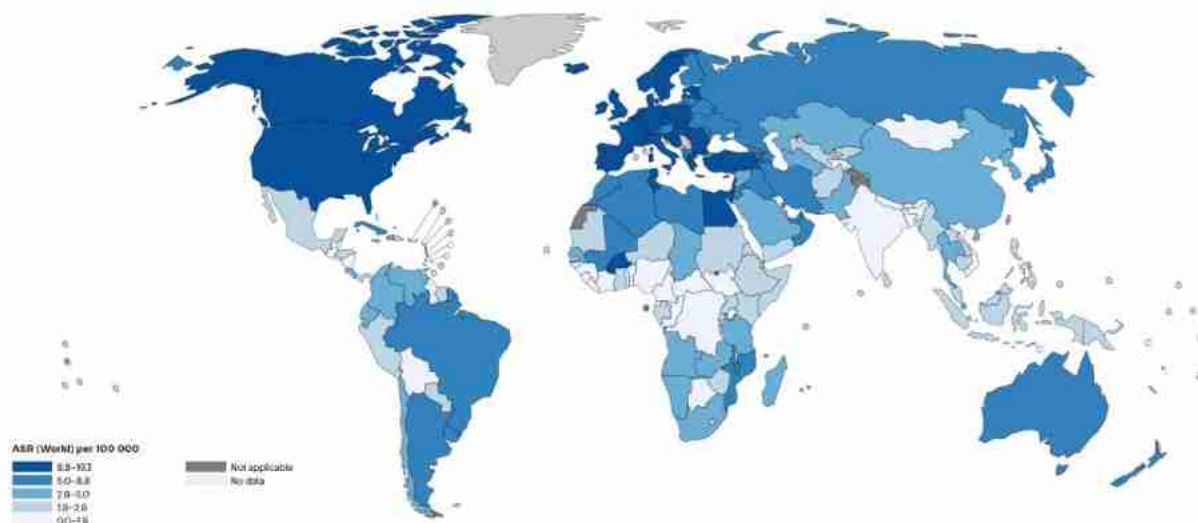
\*współczynnik standaryzowany względem populacji świata.

Tab. 10 Światowe i europejskie dane epidemiologiczne dotyczące zapadalności na raka pęcherza moczowego w 2022 roku (kobiety i mężczyźni) (GLOBOCAN 2022)

Populacja	Świat	Europa
Zapadalność		
Ogółem	614 298	224 777
Mężczyźni	471 293	172 588
Kobiety	143 005	52 189



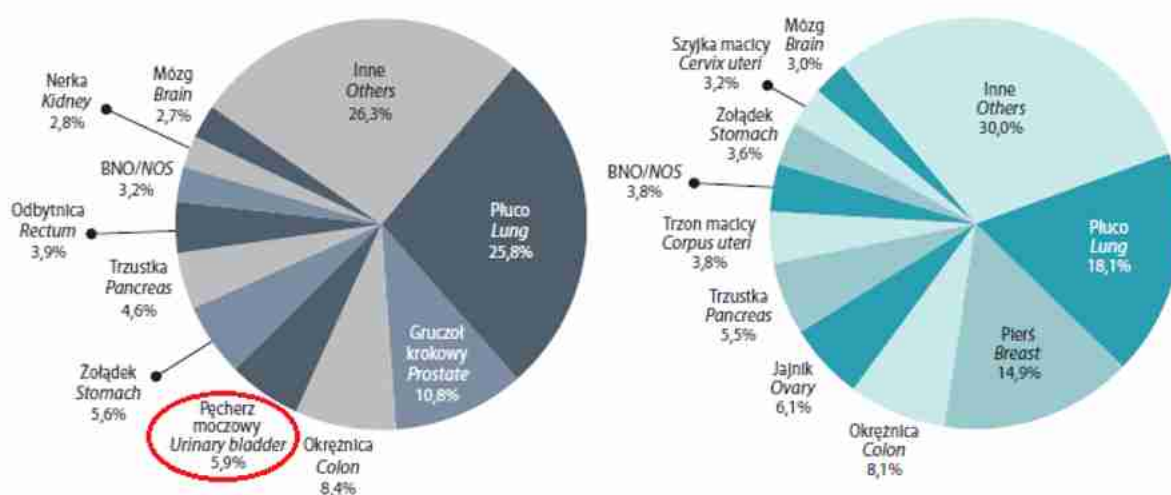
Ryc. 6 Standaryzowana względem wieku częstość występowania raka pęcherza moczowego na świecie w 2022 r. (GLOBOCAN 2022)



### 2.1.5.3 Śmiertelność

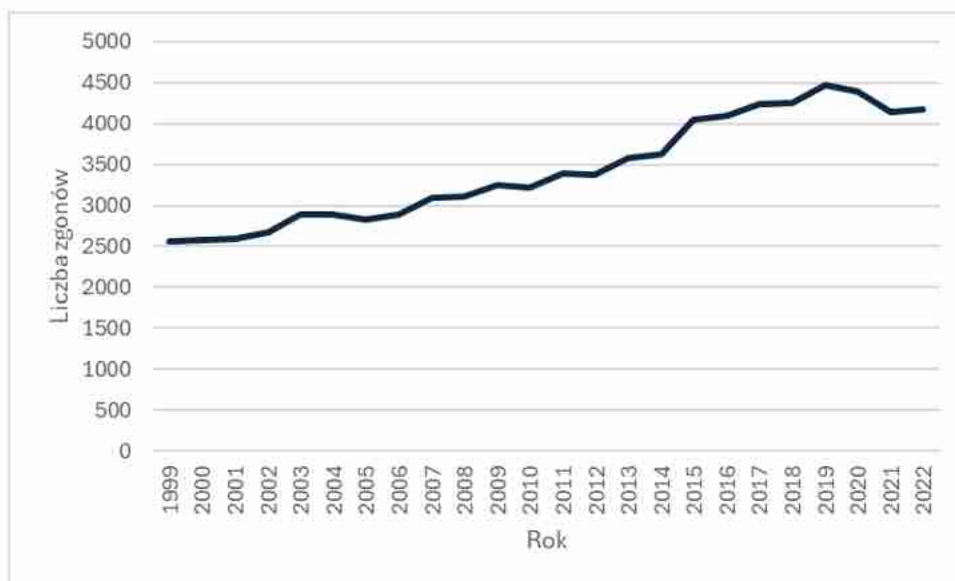
W 2021 roku, wśród mężczyzn rak pęcherza moczowego znajdował się na 4. miejscu (za rakiem płuca, jelita grubego oraz gruczolu krokowego) pod względem przyczyn zgonów nowotworowych - 5,9% zgonów. W roku 2021, rak pęcherza moczowego stanowił 2,1% wszystkich zgonów spowodowanych chorobą nowotworową u kobiet. Współczynnik standaryzowany ESP 2013 śmiertelności dla raka pęcherza moczowego w Polsce w 2021 roku wynosił 23,1 dla mężczyzn oraz 4,1 dla kobiet (KRN Publikacje 2021).

Ryc. 7 Struktura zgonów na nowotwory u mężczyzn (po lewej) i kobiety (po prawej) w 2019 roku w Polsce (KRN Publikacje 2021)



W Polsce na przestrzeni lat 1999-2022 obserwowano wzrost liczby zgonów z powodu raka dróg moczowych (C65, C66, C67, C68). Największą liczbę zgonów odnotowano w 2019 roku - 4 473, z czego 74,49% stanowili mężczyźni( Tab. 11, Tab. 8).

Ryc. 8 Zgony na raka dróg moczowych (C65, C66, C67, C68) w Polsce w latach 1999-2022 (KRN raporty)



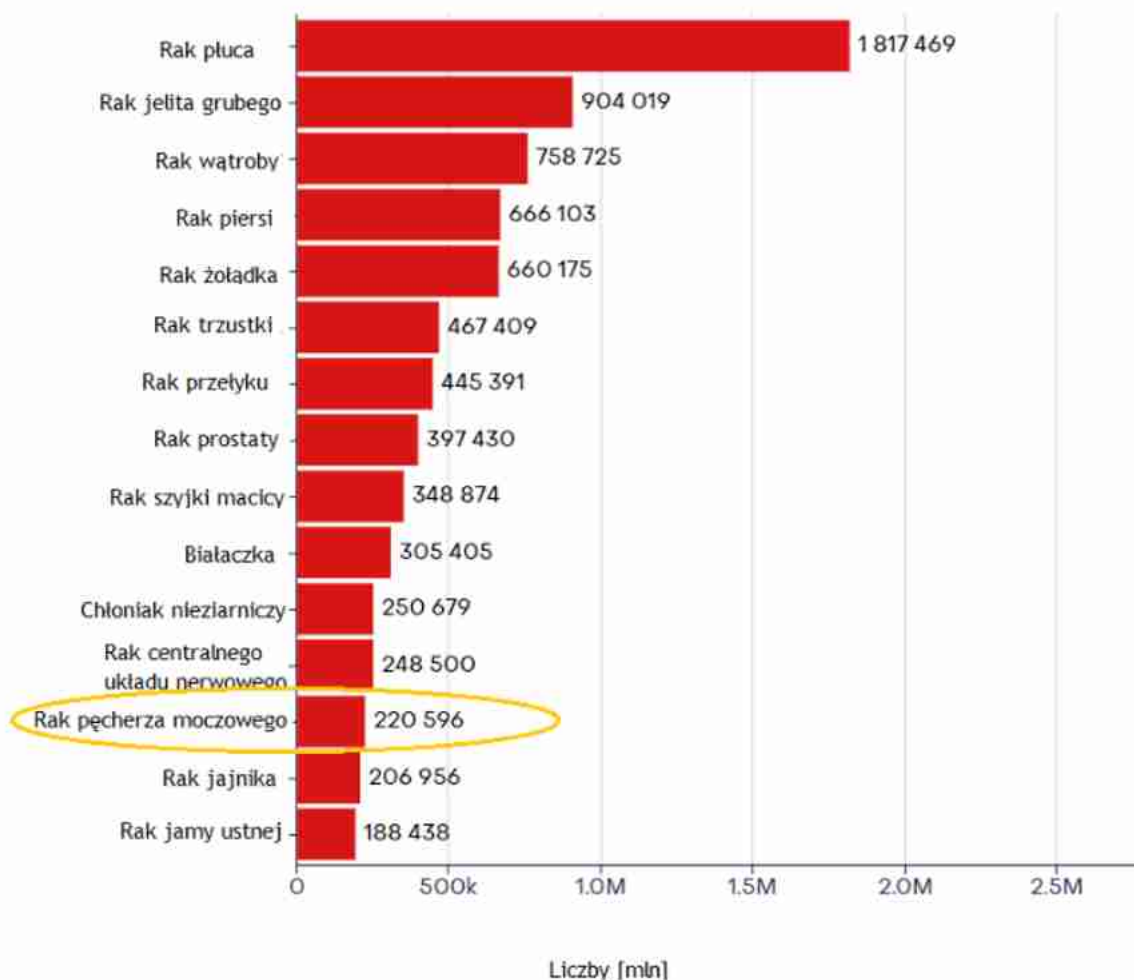
Tab. 11 Zgony na raka dróg moczowych (C65, C66, C67, C68) w Polsce w latach 1999-2021 (KRN raporty)

Rok	Zgony	Rok	Zgony
1999	2558	2011	3395
2000	2573	2012	3377
2001	2593	2013	3585
2002	2667	2014	3619
2003	2890	2015	4041
2004	2889	2016	4100
2005	2827	2017	4244
2006	2893	2018	4258
2007	3087	2019	4473
2008	3117	2020	4389
2009	3244	2021	4141
2010	3226	2022	4180

W 2022 roku na świecie odnotowano około 220 596 zgonów na świecie z powodu raka urotelialnego - nowotwór ten zajmuje 13. miejsce względem liczby zgonów na nowotwory wśród kobiet i mężczyzn. Około 70% z nich miało miejsce w krajach wysoko zurbanizowanych (GLOBOCAN 2022).



Ryc. 9 Liczba zgonów na najczęściej występujące nowotwory wśród kobiet i mężczyzn w 2022 roku (GLOBOCAN 2022)



W 2022 roku na świecie odnotowano około 220,5 tysięcy zgonów z powodu raka urotelialnego, z czego mężczyźni stanowili 75% (165,6 tysięcy) (GLOBOCAN 2022). Najwyższy współczynnik śmiertelności odnotowano w Europie (3,0/100 000 osób), następnie w Afryce (2,7/100 000 osób) oraz w Ameryce Północnej (2,0/100 000 osób) (Tab. 12, Tab. 13) (GLOBOCAN 2022, GLOBOCAN fact sheet 2022).

Tab. 12 Światowe i europejskie dane epidemiologiczne dotyczące śmiertelności na raka pęcherza moczowego w 2022 roku (kobiety i mężczyźni) (GLOBOCAN 2022)

Populacja	Świat	Europa
Śmiertelność		
Ogółem	220 596	70 383
Mężczyźni	165 672	52 855
Kobiety	54 924	17 528

Tab. 13 Śmiertelność na raka pęcherza moczowego w 2022 roku (GLOBOCAN fact sheet 2022)

Region	Liczba przypadków	Śmiertelność (ASR/100 000 osób)*
Afryka	20 736 (9,4%)	2,7

Region	Liczba przypadków	Śmiertelność (ASR/100 000 osób)*
Ameryka Łacińska i Karaiby	13 940 (6,3%)	1,4
Ameryka Północna	21 214 (9,6%)	2,0
Azja	92 510 (41,9%)	1,4
Europa	70 383 (31,9%)	3,0
Oceania	1 813 (0,82%)	1,8
Polska	5 346	5,0

\*współczynnik standaryzowany względem wieku

## 2.1.6 Aktualne postępowanie medyczne

W poniższych podrozdziałach przedstawiono aktualne postępowanie medyczne w oparciu o wytyczne PTOK 2022, w zależności od umiejscowienia nowotworu.

### 2.1.6.1 Rak pęcherza moczowego (BC)

#### Radykalna resekcja pęcherza

Stwierdzenie raka pęcherza naciekającego warstwę mięśniową (MIBC) w stopniu T2-T4a, N0-Nx, M0 jest wskazaniem z wyboru do zastosowania leczenia radykalnego. Zasadniczym sposobem w tym względzie jest radykalna cystektomia. Ma ona również zastosowanie u wybranych chorych na raka pęcherza nienaciekającego warstwy mięśniowej (NMIBC) charakteryzującego się niekorzystnymi cechami onkologicznymi i bardzo wysokim ryzykiem progresji (T1G3, CIS), zwłaszcza w przypadku nawrotu lub niepowodzenia po leczeniu miejscowym (TURBT uzupełniona BCG terapią). Radykalna cystektomia jest dopuszczalna również u chorych na NMIBC o dużej rozległości, u których wykonanie doszczętnej TURBT jest niemożliwe, podobnie jak wdrożenie miejscowego leczenia dopęcherzowego. Tak zwana cystektomia ratująca (RC) o charakterze sanitarnym (paliatywna) jest uzasadniona u chorych po niepowodzeniu leczenia zmierzającego do oszczędzenia pęcherza moczowego i/lub u chorych z masywnym krwiomoczem, silnym bólem oraz nowotworowymi przetokami pęcherzowymi. W dążeniu do ograniczenia inwazyjności RC, wprowadza się ostatnio wykonywanie tej operacji metodą laparoskopową (LRC, ang. *laparoscopic radical cystectomy*), a także laparoskopową z asystą robota.

Dla zwiększenia onkologicznej skuteczności RC stosuje się przed nią neoadjuwantową, wielolekową chemioterapię systemową (opisane poniżej).

Alternatywą dla RC, przeznaczoną wyłącznie dla odpowiednio dobranych chorych na MIBC, jest skomplikowane leczenie wielodyscyplinarne, którego celem jest oszczędzenie pęcherza (ang. *bladder sparing multimodal therapy*). Istnieją ściśle zdefiniowane kryteria dopuszczające do takiego postępowania (pierwotny, pojedynczy guz średnicy < 3 cm o zaawansowaniu miejscowym T < 3 i stopniu złośliwości histologicznej < G3, położony poza obrębem trójkąta pęcherzowego i oddalony od ujść moczowodowych). Leczenie oszczędzające pęcherz polega na stosowaniu kolejno kilku różnych metod. Rozpoczyna się ono od możliwie jak najrozleglejszej elektroresekcji przezcewkowej guza. Po niej wykonuje się re-TURBT (elektroresekcję powtórna). Jeśli wynik badania mikroskopowego materiału tkankowego pochodzącego z powtórnej elektroresekcji guza i/lub blizny nie wykazuje utkania raka, to chorego poddaje się chemioterapii systemowej, a po niej kontrolnej cystoskopii. W przypadku niestwierdzenia nawrotu guza, podejmuje się radioterapię z pól zewnętrznych (EBRT, ang. *external beam*



*radiotherapy*) z użyciem chemioterapeutyku o działaniu radiouczulającym. W toku tego leczenia, jak i po jego zakończeniu, wykonuje się kontrolne badania endoskopowe, cytologiczne moczu i obrazowe (tomografia komputerowa). W razie nawrotu raka stosuje się leczenie adekwatne do charakteru onkologicznego guza nawrotowego. Progresja do MIBC wymaga zastosowania RC. Przedstawiony sposób leczenia pozwala na zachowanie pęcherza u chorych z wielochorobowością, nie wyrażających zgody na standardowe leczenie radykalne i/lub leczonych w ramach protokołów badań klinicznych.

Klasyczna RC u mężczyzn polega na całkowitym wycięciu pęcherza wraz z gruczołem krokowym i pęcherzykami nasiennymi. Wskazania do wycięcia całej cewki moczowej w ramach RC występują, jeśli badanie mikroskopowe wycinków pobranych z cewki moczowej w odcinku sterczowym podczas TURBT wykazało zajęcie zrębu gruczołu krokowego przez nowotwór. Znaczenie rozstrzygające w tym względzie ma śródoperacyjne badanie mikroskopowe wycinka pobranego z kikuta cewki po odcięciu od niej stercza. Potwierdzenie obecności raka w obrębie kikuta zmusza do wycięcia cewki moczowej.

Klasyczna RC u kobiet polega na całkowitym wycięciu pęcherza wraz z całą cewką moczową oraz przednią ścianą pochwy, macicą i przydatkami. U kobiet młodych, poniżej 50. roku życia, istnieje niekiedy możliwość zachowania co najmniej jednego jajnika, a nawet macicy i całej pochwy. Należy jednak podkreślić, że kobiety poddane RC są zwykle w wieku powyżej 50 lat, wobec tego uzasadnienie do zachowania u nich narządu rodowego jest ograniczone. Cewkę moczową można zachować u wybranych kobiet, u których przewiduje się zastąpienie usuniętego pęcherza wytworzonym operacyjnie zastępczym pęcherzem jelitowym, jeśli rak prezentujący odpowiednio korzystne cechy onkologiczne (pojedynczy guz cT2 w stopniu złośliwości nie przekraczającym G2) nie jest umiejscowiony w obrębie szyi pęcherza ani trójkąta pęcherza.

### Radioterapia

Alternatywą dla chorych z medycznymi przeciwwskazaniami do cystektomii lub nieakceptujących spadku jakości życia po cystektomii jest leczenie trójmodalne (TMT, *tri-modality therapy*) obejmujące resekcję przezcewkową guza pęcherza, radioterapię i chemioterapię. TMT jest rekomendowane jako alternatywa radykalnej cystektomii w ściśle wyselekcjonowanej grupie chorych z pojedynczym guzem w stopniu < T3, mniejszym niż 3 cm, pozwalającym na wykonanie maksymalnie doszczętnej resekcji, bez współistnienia rozległej komponenty raka in situ, bez wodonercza i z prawidłową funkcją nerek pozwalającą na leczenie systemowe oraz z odpowiednią pojemnością i funkcją pęcherza moczowego. TMT jest rekomendowane dla chorych z medycznymi przeciwwskazaniami do cystektomii lub nieakceptujących spadku jakości życia po cystektomii.

Samodzielna radioterapia MIBC jest obecnie stosowana bardzo rzadko jedynie u chorych, którzy ze względów medycznych nie kwalifikują się do TMT lub odmawiają leczenia systemowego. Techniki, obszary napromieniania i dawki promieniowania są identyczne jak w przypadku chemio-radioterapii jednoetapowej. Wyniki samodzielnej radioterapii są jednak znacznie gorsze niż cystektomii lub TMT, a 5-letnie przeżycia całkowite nie przekraczają 35%.

Pomimo iż brak jednoznacznych dowodów z badań randomizowanych na poprawę przeżycia, uzupełniającą radioterapię należy rozważyć u chorych z loko-regionalnie zaawansowanym rakiem urotelialnym pęcherza pT3-T4 pN0-2. Chorzy z tej grupy, u których dodatkowo występują dodatnie marginesy operacyjne, mają szczególnie wysokie ryzyko niepowodzeń



w obrębie miednicy wynoszące 40-45%. Zalecane dawki promieniowania na łożę po cystektomii i regionalny układ chłonny wynoszą 45-50,4 Gy, w 25-28 frakcjach. Na obszar niedoszczętności i nacieków pozawęzłowych należy podwyższyć dawkę do 54-60 Gy, o ile nie zostaną przekroczone dawki tolerancji w pobliskich tkankach zdrowych. U chorych, którzy przed cystektomią nie otrzymali indukcyjnej chemioterapii, można rozważyć skojarzenie radioterapii z sekwencyjną chemioterapią.

Radioterapia jest skuteczną metodą kontroli objawów wywołanych progresją miejscową lub rozsiewem raka pęcherza moczowego. Pozwala na opanowanie lub zmniejszenie krwawienia, zaburzeń w oddawaniu moczu, bólu spowodowanego naciekami splotów nerwowych lub kości. Stosowane dawki całkowite i sposoby frakcjonowania są uzależnione przede wszystkim od stopnia sprawności chorych, objętości napromienianych tkanek i lokalizacji przerzutów.

#### Chemioterapia neoadjuwantowa w nowotworach urotelialnych

W leczeniu raka urotelialnego naciekającego warstwę mięśniową pęcherza moczowego podstawowym sposobem postępowania pozostaje radykalna cystektomia z limfadenektomią. Mimo rozległości i okaleczającego charakteru daje szansę na trwałe wyleczenie – tym mniejsze, im bardziej zaawansowany charakter ma proces nowotworowy. W przypadku stwierdzenia w preparacie pooperacyjnym braku obecności utkania nowotworowego szanse na pięcio- i dziesięcioletnie przeżycie wolne od choroby nowotworowej wynoszą odpowiednio 92% i 86%, a w przypadku stwierdzenia wyłącznie utkania raka in situ szanse te wynoszą odpowiednio 79% i 74%. W przypadku cystektomii z guzem naciekającym warstwę mięśniową, jednak bez naciekania tkanek okołopęcherzowych, odsetki przeżyć wolnych od progresji to odpowiednio 89% i 87%, zaś w przypadku wyłącznie mikroskopowo stwierdzanych nacieków w tkankach okołopęcherzowych (cecha pT3a) odsetki te zmniejszają się do 78% i 76%. W przypadku makroskopowego naciekania tkanek okołopęcherzowych (cecha pT3b) odsetki te spadają do 62% i 61%, a w przypadku naciekania narządów sąsiednich (cecha pT4) wynoszą 50% i 45%. U ponad 23% chorych stwierdza się zajęcie węzłów chłonnych usuniętych w trakcie zabiegu, co wyraźnie pogarsza rokowanie. W tej grupie chorych odsetki pięcio- i dziesięcioletnich przeżyć wolnych od progresji wynoszą odpowiednio 35% i 34%. Istnieje zatem uzasadnienie dążenia do poprawienia tych wyników leczeniem okołoperacyjnym.

W przypadku przerzutowego raka urotelialnego wywodzącego się z dróg moczowych efektywnym postępowaniem jest zastosowanie paliatywnego leczenia systemowego opartego o schematy czterolekowy (złożony z cisplatyny, metotreksatu, winblastyny i doksorubicyny – M-VAC) oraz dwulekowy złożony z cisplatyny i gemcytabiny (program GC). Postępowanie u chorych niekwalifikujących się do chemioterapii opartej o cisplatynę zależne jest od stanu sprawności oraz występowania chorób współistniejących. U chorych w średnim stanie sprawności (ECOG 2) lub z istotnymi obciążeniami stosuje się gemcytabinę w skojarzeniu z karboplatiną. U chorych kwalifikujących się do chemioterapii opartej o cisplatynę, nie należy stosować zamiennie karboplatyny ze względu na jej niższą efektywność. U chorych niekwalifikujących się do leczenia pochodnymi platyny możliwe jest także zastosowanie skojarzenia gemcytabiny z paklitaksemem lub gemcytabiny w monoterapii.

Aktualnie standardem postępowania przedoperacyjnego u chorych na raka urotelialnego pęcherza moczowego z naciekami mięśniówki ( $\geq$  cT2) jest zastosowanie chemioterapii wielolekowej z tzw. zagęszczeniem dawki - schematy:

- ddMVAC / aaMVAC - zagęszczona dawka metotreksatu, winblastyna, doksorubicyna, cisplatyna,



- ddGC - gemcytabina, cisplatyna

#### Leczenie uzupełniające nowotworów urotelialnych pęcherza moczowego

Inwazyjne urotelialne raki pęcherza moczowego oraz dróg moczowych przed podjęciem decyzji terapeutycznej wymagają pełnej diagnostyki obrazowej, ze względu na wysokie ryzyko choroby systemowej. Mimo potencjalnej możliwości wyleczenia, związanej z radykalną cystektomią/cystoprostatektomią, 5-letnie przeżycia w grupie chorych z pT3-pT4 pN+ M0 wynoszą około 50-60%. W przypadku raka pęcherza moczowego o zaawansowaniu regionalnym wszystkim chorym kwalifikującym się do systemowej chemioterapii zawierającej cisplatynę powinno się zaproponować leczenie neoadjuwantowe. Jeśli jednak nie było ono zastosowane, po radykalnej cystektomii/cystoprostatektomii można rozważyć adjuwantową chemioterapię w oparciu o patomorfologiczne czynniki ryzyka, takie jak: zaawansowanie miejscowego pT3/4 i/lub zajęcie węzłów chłonnych (pN+) przy wykluczeniu rozsiewu odległego (TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy).

Przesłanki do rekomendowania pooperacyjnej chemioterapii oparte są na patologicznym stopniowaniu choroby w przeciwieństwie do klinicznego, mniej precyzyjnego, wykorzystywanego przy kwalifikacji do chemioterapii neoadjuwantowej. Kolejnym argumentem przemawiającym za pooperacyjną chemioterapią jest brak opóźnienia w przeprowadzeniu zabiegu operacyjnego – niewątpliwie kluczowego dla ostatecznego wyniku leczenia, zwłaszcza w przypadku ograniczonej skuteczności lub nietolerancji przedoperacyjnej chemioterapii. Wadami chemioterapii pooperacyjnej pozostają: opóźnienie rozpoczęcia leczenia systemowego ukierunkowanego na chorobę mikroprzerzutową, często zdecydowanie gorsza tolerancja oraz niemożność oceny efektu leczenia.

#### Leczenie choroby przerzutowej - pierwsza linia leczenia systemowego

U około połowy chorych na raka urotelialnego stwierdza się nawrót choroby po leczeniu radykalnym, który w większości przypadków manifestuje się wystąpieniem przerzutów odległych. Ograniczony nawrót miejscowy obserwuje się u około 30% chorych. Chorobę pierwotnie uogólnioną stwierdza się u około 10% chorych. Podstawową metodą leczenia chorych na przerzutowego raka urotelialnego jest chemioterapia (PTOK 2022 r.). Kwalifikacja do leczenia wymaga wnikliwej i kompleksowej analizy pod kątem stanu sprawności, wydolności narządowej oraz występowania chorób współistniejących. Oceny odpowiedzi należy dokonać po 2-3 cyklach chemioterapii. W przypadku potwierdzenia korzyści klinicznej oraz akceptowalnej toksyczności leczenie kontynuuje się do 4-6 cykli.

#### Chorzy kwalifikujący się do leczenia cisplatyną.

U chorych w dobrym stanie sprawności (ECOG 0-1) z prawidłową czynnością nerek oraz bez istotnych klinicznie chorób współistniejących wskazane jest zastosowanie schematów wielolekowych opartych o cisplatynę. Wybór schematu chemioterapii powinien być rozpatrywany indywidualnie zależnie od sytuacji klinicznej oraz profilu toksyczności poszczególnych leków. U chorych kwalifikujących się do chemioterapii opartej o cisplatynę zaleca się stosowanie schematu GC lub HD-MVAC

#### Chorzy z przeciwwskazaniami do leczenia cisplatyną

Postępowanie u chorych niekwalifikujących się do chemioterapii opartej o cisplatynę zależne jest od stanu sprawności oraz występowania chorób współistniejących. U chorych w średnim



stanie sprawności (ECOG 2) lub z istotnymi obciążeniami stosuje się gemcytabinę w skojarzeniu z karboplatiną.

#### Leczenie podtrzymujące

U chorych, u których uzyskano co najmniej stabilizację choroby po 4-6 cyklach chemioterapii opartej o pochodną platyny z gemcytabiną, należy rozważyć leczenie podtrzymujące awelumabem. W programie lekowym B.141.FM finansuje się leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym z przerzutami awelumabem, który stosowany jest w pierwszej linii jako leczenie podtrzymujące pierwszego rzutu raka urotelialnego w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia u pacjentów, u których nie doszło do progresji choroby podczas stosowania chemioterapii paliatywnej opartej na pochodnych platyny.

### Leczenie choroby przerzutowej - druga linia leczenia systemowego

#### Chemioterapia

Większość danych dotyczących aktywności konkretnych leków cytotoksycznych lub ich skojarzeń w leczeniu drugiej i kolejnych linii raka urotelialnego pochodzą przede wszystkim z niewielkich badań II fazy oraz pojedynczego badania III fazy porównującego winfluninę do leczenia objawowego. Wyniki najnowszych badań, w których monoterapia docetakselem, paklitakselem lub winfluniną stanowiła komparator, wskazują na możliwość uzyskania korzyści klinicznej z zastosowania chemioterapii u 40-50% chorych, w tym obiektywnych odpowiedzi u 12-18% chorych w ramach  $\geq 2$  linii leczenia, przy relatywnie niewielkim, udowodnionym wpływie na poprawę rokowania.

#### Immunoterapia

Wytyczne wymieniają możliwość zastosowania pembrolizumabu u chorych na zaawansowanego raka urotelialnego po niepowodzeniu chemioterapii opartej o pochodne platyny.

#### Leczenie ukierunkowane molekularnie

Wytyczne wymieniają możliwość zastosowania enfortumabu wedotyny. Jest on obecnie finansowany w ramach programu lekowego w monoterapii, w drugiej lub trzeciej linii leczenia, raka urotelialnego w stadium miejscowego zaawansowania - poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia u pacjentów, u których doszło do progresji choroby podczas lub po uprzedniej terapii opartej o chemioterapię pochodnymi platyny i inhibitor receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) lub inhibitor ligandu programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1).

## **2.1.6.2 Rak urotelialny górnych dróg moczowych (UTUC)**

Decyzja o leczeniu guzów górnych dróg moczowych jest podejmowana na podstawie stratyfikacji ryzyka zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (EAU). Guzy są klasyfikowane na guzy niskiego lub wysokiego ryzyka w zależności od różnych czynników, takich jak rozmiar guza, cechy cytologiczne, obecność wodonercza czy rozpoznanie wcześniejszego raka pęcherza moczowego.

Guzy niskiego ryzyka obejmują pojedyncze guzy o średnicy poniżej 2 cm, które wykazują niski stopień złośliwości w badaniach cytologicznych i wycinkach z URS oraz nie wykazują



cech naciekania na badaniu Uro-TK. Zaleca się leczenie oszczędzające nerkę (KSS), czyli ureterorenoskopię z laserową ablacją guza, jako pierwszą linię terapii dla guzów niskiego ryzyka.

Guzy wysokiego ryzyka to te, które wykazują cechy takie jak wodonercze, średnicę powyżej 2 cm, obecność komórek raka wysokiego ryzyka w badaniach cytologicznych lub biopsji z URS, czy też wieloogniskowy charakter choroby. W przypadku guzów wysokiego ryzyka, standardowym postępowaniem jest radykalna nefroureterektomia (RNU) - czyli usunięcie nerki, moczowodu i rozety pęcherza. U pacjentów z guzami wysokiego ryzyka poddawanych nefroureterektomii zaleca się również wykonanie limfadenektomii.

W niektórych przypadkach, zwłaszcza gdy istnieją określone wskazania (takie jak niewydolność nerek lub obecność jednej nerki), leczenie oszczędzające nerkę może być rozważane nawet dla guzów wysokiego ryzyka. Po radykalnej nefroureterektomii, wlewka do pęcherza z chemioterapeutykami może zmniejszyć ryzyko nawrotu choroby w pęcherzu moczowym.

Dla guzów niskiego ryzyka w dystalnym moczowodzie, gdy nie jest możliwe leczenie endoskopowe, bądź u pacjentów z guzami wysokiego ryzyka w sytuacjach specjalnych, można rozważyć dystalną nefroureterektomię. Decyzja o leczeniu zawsze powinna być dokładnie rozważona i dostosowana do indywidualnej sytuacji pacjenta.

#### Uzupełniająca chemioterapia w nowotworach urotelialnych górnego odcinka układu moczowego

W zakresie adjuwantowej terapii systemowej dla nowotworów urotelialnych górnych dróg moczowych dysponujemy wynikami pojedynczego, randomizowanego badania brytyjskiego POUT, przeprowadzonego na 261 chorych, w którym wykazano istotną statystycznie i klinicznie poprawę czasu przeżycia bez progresji choroby o 51% (DFS HR = 0,45; 0,30-0,68; p = 0,0001) przy medianie czasu obserwacji 30,3 miesiąca. Odsetki 3-letnich przeżyć wolnych od choroby wyniosły 71% (chemioterapia) i 46% (obserwacja). Na podstawie badania POUT, adjuwantowa chemioterapia jest rekomendowana u wszystkich chorych z histologicznie potwierdzonym rakiem urotelialnym górnych dróg moczowych w stopniu zaawansowania pT2-T4 N0-3 M0. Zaleca się podanie 4 cykli chemioterapii cisplatyna/karboplatyna z gemcytabiną, które powinno być rozpoczęte w okresie do 90 dni od nefroureterektomii

### **2.1.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne**

W Tab. 15 zestawiono najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia raka urotelialnego w tym pęcherza moczowego oraz górnego odcinka dróg moczowych. Zgodnie ze zdefiniowaną populacją docelową, w niniejszym podrozdziale opisano rekomendacje dotyczące leczenia miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego.

Wyszukiwanie rekomendacji dotyczących raka urotelialnego przeprowadzono w dniu 3 kwietnia 2024 roku. Przeszukano bazę MEDLINE oraz strony towarzystw oraz organizacji zajmujących się przygotowaniem wytycznych klinicznych. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 7 wytycznych klinicznych pochodzących z lat 2016-2024, dotyczących leczenia zaawansowanego raka urotelialnego.

Zidentyfikowano rekomendacje następujących organizacji lub towarzystw naukowych:



- Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) z 2022 i Stanowisko Ekspertów PTOK z 2024 roku,
- Alberta Health Service (AHS) z 2024 roku,
- American Society of Clinical Oncology (ASCO) z 2016 roku,
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) z 2024 roku,
- European Society of Medical Oncology (ESMO) z 2024 roku,
- European Association of Urology (EAU) z 2024 roku.

Spośród zidentyfikowanych wytycznych, w 6 wytycznych klinicznych uwzględniono zastosowanie pembrolizumabu w leczeniu raka urotelialnego (AHS 2024, EAU 2024, NCCN 2024, ESMO 2024, PTOK 2022, PTOK 2024). Odstąpiono od opisu wytycznych ASCO z 2016 roku z uwagi na ich nieaktualność.

Co istotne - najnowsze wytyczne ESMO i NCCN zostały zaktualizowane w 2024 roku i w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka urotelialnego zalecają obecnie terapię pembrolizumabem i enfortumabem wedotyny jako leczenie preferowane (NCCN) lub rekomendowane jako preferowana pierwsza linia terapii (ESMO) zamiast chemioterapii, przez co różnią się istotnie od pozostałych wytycznych.

#### **Odnosnie do postępowania u chorych z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym po niepowodzeniu uprzedniej chemioterapii opartej o platyny:**

- według wytycznych klinicznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, dotyczących II linii leczenia raka pęcherza moczowego leczeniem chorych z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym po niepowodzeniu chemioterapii opartej o pochodne platyny zalecana jest immunoterapia w oparciu o pembrolizumab;
- Stanowisko ekspertów PTOK z 2024 mówi o tym, że po niepowodzeniu chemioterapii opartej na związkach platyny u pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym, zalecanym leczeniem jest immunoterapia z zastosowaniem pembrolizumabu.
- według wytycznych *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) z 2024 roku, dotyczących raka pęcherza moczowego w terapii drugiego rzutu, preferowanym schematem leczenia pacjentów z chorobą miejscowo zaawansowaną lub z przerzutami po chemioterapii opartej na pochodnych platyny lub innej chemioterapii jest pembrolizumab (kategoria 1);
- Wytyczne EAU 2024 opisują, że w przypadku progresji choroby po wcześniejszej chemioterapii opartej na związkach platyny pembrolizumab jest zalecany jako terapia drugiej linii. Ponadto, u pacjentów niekwalifikujących się do leczenia związkami platyny, pembrolizumab może być stosowany jako opcja immunoterapii, niezależnie od statusu PD-L1 (zgodnie z FDA) lub wyłącznie u pacjentów PD-L1 dodatnich (zgodnie z EMA). Wytyczne podkreślają, że pembrolizumab, jako inhibitor punktu kontrolnego, jest jednym z filarów leczenia immunologicznego w raku urotelialnym i odgrywa istotną rolę zarówno w terapii skojarzonej w pierwszej linii, jak i w kolejnych liniach leczenia. Jego szerokie zastosowanie czyni go jednym z kluczowych elementów współczesnych strategii terapeutycznych dla mUC. Tab. 14 przedstawia kryteria kwalifikacji do chemioterapii z użyciem pochodnych platyny.



- Wytyczne EAU 2024 dotyczące raka nabłonka górnych dróg moczowych zalecają pembrolizumab pacjentom z progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej o platynę, którzy nie otrzymali awelumabu w leczeniu podtrzymującym.

Tab. 14 Definicje kwalifikacji do leczenia platyną w leczeniu systemowym raka urotelialnego

Kwalifikujący się do leczenia platyną		Niekwalifikujący się do leczenia platyną
Cisplatyną	Karboplatyną*	
ECOG PS 0-1 i GFR > 50-60 mL/min i Ubytek słuchu (audiometryczny) stopnia < 2 i Neuropatia obwodowa stopnia < 2 i Niewydolność serca klasy NYHA < III	ECOG PS 2 lub GFR 30-60 mL/min lub niespełnienie innych kryteriów kwalifikacji do cisplatyny	Dowolny z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> <li>• GFR &lt; 30 mL/min</li> <li>• ECOG PS &gt; 2</li> <li>• ECOG PS 2 i GFR &lt; 60 mL/min</li> <li>• Choroby współistniejące &gt; stopnia 2</li> </ul>
*Karboplatyna nie jest wskazana w leczeniu neoadiuwantowym		

- Wytyczne *Alberta Health Service z 2024 roku* dotyczące lokalnie zaawansowanego/przerzutowego raka pęcherza moczowego u chorych u których wystąpiła progresja po leczeniu pierwszej linii chemioterapią opartą na platynie lub u tych, którzy mieli nawrót/progresję w ciągu 12 miesięcy od otrzymania chemioterapii opartej na platynie w schematach (neo)adjuwantowych zalecają pembrolizumab;
- Wytyczne ESMO 2024 dotyczące zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego zalecają w przypadku progresji na chemioterapii opartej o platynę pembrolizumab (I, A) lub atezolizumab (III, B).

Odnalezione rekomendacje i wytyczne kliniczne są spójne - zalecają stosowanie pembrolizumabu u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, u których wystąpiła progresja po chemioterapii opartej na pochodnych platyny, jako leczenie zalecane lub preferowane.

Jako inne możliwe do zastosowania opcje leczenia u chorych z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym po niepowodzeniu chemioterapii o partej o platynę, z niższym poziomem rekomendacji, wytyczne wymieniają:

- chemioterapię opartą o paklitaksel, docetaksel lub winfluninę (I, B) lub schematy skojarzone paklitaksel + gemcytabina, paklitaksel + karboplatyna (II, B) - tylko gdy nie ma możliwości zastosowania immunoterapii ani enfortumabu wedotyny (PTOK 2022);
- paklitaksel lub docetaksel, gemcytabinę, enfortumab wedotyny (kategoria 2B - przy czym należy podkreślić szerszą rejestrację enfortumabu wedotyny w FDA niż w EMA), ewentualnie jako alternatywne preferowane schematy terapeutyczne: niwolumab, awelumab, erdafatinib, enfortumab wedotyny (NCCN 2024);
- winflunina, jeśli immunoterapia lub chemioterapia nie są możliwe do wykonania (EAU 2024, dla UTUC);
- atezolizumab (III, B) ESMO 2024.





Tab. 15. Przegląd rekomendowanych interwencji w leczeniu raka urotelialnego wg wytycznych praktyki klinicznej.

Organizacja, rok (kraj/region)	Analizowany obszar	Rekomendowane interwencje
<b>Polskie wytyczne kliniczne</b>		
PTOK 2022 (Polska)	Rak pęcherza moczowego (II linia leczenia)	<p>-Leczeniem z wyboru u chorych na zaawansowanego raka urotelialnego po niepowodzeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny jest immunoterapia w oparciu o pembrolizumab (I, A).</p> <p>-Leczeniem z wyboru u chorych na zaawansowanego raka urotelialnego po niepowodzeniu chemioterapii oraz immunoterapii jest enfortumab wedotin (I, A).</p> <p>-U chorych na zaawansowanego raka urotelialnego, którzy w pierwszej linii otrzymali chemioterapię w skojarzeniu z immunoterapią, w ramach drugiej linii należy zastosować enfortumab wedotyny (I, A) lub monoterapię paklitaksel, docetaksel lub winfluninę (I, B).</p> <p>-U chorych na zaawansowanego raka urotelialnego, po niepowodzeniu chemioterapii opartej po pochodne platyny, w przypadku których to chorych nie ma możliwości zastosowania immunoterapii ani enfortumabu wedotinu, należy rozważyć zastosowanie chemioterapii opartej o paklitaksel, docetaksel lub winfluninę (I, B) lub schematy skojarzone paklitaksel + gemcytabina, paklitaksel + karboplatyna (II, B).</p> <p>-U chorych w stanie sprawności ECOG 2 z istotnymi klinicznie chorobami współistniejącymi oraz chorych w stanie sprawności ECOG <math>\geq 3</math> zaleca się wyłącznie najlepsze leczenie objawowe (I, A).</p>
PTOK 2024 (Polska)	Rak pęcherza moczowego, moczowodu i miedniczki nerkowej	<p><b>Leczenie po chemioterapii stosowanej w pierwszej linii lub samodzielnej immunoterapii w drugiej linii:</b></p> <p>- Leczeniem z wyboru chorych na zaawansowanego raka urotelialnego po niepowodzeniu samodzielnej chemioterapii opartej o pochodne platyny jest immunoterapia w oparciu o pembrolizumab (I, A).</p> <p>-Chorych po niepowodzeniu leczenia pierwszej linii schematem EVP należy zastosować chemioterapię opartą o skojarzenie gemcytabiny i pochodnej platyny (III, B) lub erdafitynib w przypadku rearanżacji genu FGFR3 (I, A).</p> <p>- U chorych na zaawansowanego raka urotelialnego, którzy w pierwszej linii otrzymali chemioterapię w skojarzeniu z immunoterapią, w ramach drugiej linii należy zastosować EV (I, A) lub erdafitynib w przypadku rearanżacji genu FGFR3 (I, A).</p> <p>-U chorych na zaawansowanego raka urotelialnego po niepowodzeniu chemioterapii opartej o pochodne platyny, w przypadku których nie ma możliwości zastosowania immunoterapii ani EV, należy rozważyć zastosowanie chemioterapii opartej o paklitaksel, docetaksel lub winfluninę (I, B) lub schematy skojarzone paklitaksel plus gemcytabina, paklitaksel plus karboplatyna (II, B).</p>
<b>Zagraniczne wytyczne kliniczne</b>		
NCCN 2024 (Stany Zjednoczone)	Rak pęcherza moczowego	<p>Terapia systemowa w leczeniu choroby miejscowo zaawansowanej lub z przerzutami (stadium IV) dla pacjentów kwalifikujących się do leczenia cisplatyną:</p> <p><u>Preferowany schemat:</u> Pembrolizumab w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny (kategoria 1)</p> <p><u>Inne zalecane schematy:</u></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Analizowany obszar	Rekomendowane interwencje
		<p>-Gemcytabina i cisplatyna (kategoria 1), a następnie leczenie podtrzymujące awelumabem (kategoria 1),  -Niwolumab, gemcytabina i cisplatyna (kategoria 1), a następnie leczenie podtrzymujące niwolumabem (kategoria 1)  <u>Przydatne w określonych okolicznościach:</u>  -DDMVAC ze wsparciem czynnika wzrostu (kategoria 1), a następnie leczenie podtrzymujące awelumabem (kategoria 1).</p> <p><b>Terapia systemowa w leczeniu choroby miejscowo zaawansowanej lub z przerzutami (stadium IV) dla pacjentów niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną:</b>  <u>Preferowany schemat:</u>  -Pembrolizumab w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny (kategoria 1)  <u>Inne zalecane schematy:</u>  -Gemcytabina i karboplatyna, a następnie leczenie podtrzymujące awelumabem (kategoria 1)  <u>Przydatne w określonych okolicznościach:</u>  -Gemcytabina  -Gemcytabina i paklitaksel  -Ifosfamid, doksorubicyna i gemcytabina (dla pacjentów z dobrą funkcją nerek i dobrą ogólną kondycją)  -Pembrolizumab (dla leczenia pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy nie kwalifikują się do żadnej chemioterapii zawierającej platynę)  -Atezolizumab (tylko dla pacjentów, których guzy wykazują ekspresję PD-L1b lub którzy nie kwalifikują się do żadnej chemioterapii zawierającej platynę, niezależnie od ekspresji PD-L1) (kategoria 2B)</p> <p>Obecność zarówno nienodalnych przerzutów (przerzutów, które nie dotyczą węzłów chłonnych), jak i wyniku sprawności według ECOG <math>\geq 2</math> silnie wskazuje na złe rokowanie w przypadku chemioterapii. Pacjenci bez tych niekorzystnych czynników prognostycznych odnoszą największe korzyści z chemioterapii. Wpływ tych czynników w odniesieniu do immunoterapii z wykorzystaniem inhibitorów punktów kontrolnych nie jest w pełni zdefiniowany, jednak ogólnie pozostają one złymi wskaźnikami rokowniczymi.</p> <p><b>Terapia systemowa drugiej linii w leczeniu choroby miejscowo zaawansowanej lub z przerzutami (stadium IV) (po chemioterapii opartej o platyny lub innej). Zalecany jest udział w badaniach klinicznych nowych leków.</b>  <u>Preferowany schemat:</u>  -Pembrolizumab (kategoria 1, jeśli nastąpiła progresja po chemioterapii opartej na platynie).  <u>Inne zalecane schematy:</u>  -Paklitaksel lub docetaksel  -Gemcytabina  -Pembrolizumab i enfortumab wedotyny (kategoria 2B).  <u>Alternatywne preferowane schematy terapeutyczne:</u>  -Inhibitor punktu kontrolnego:</p>



Organizacja, rok (kraj/region)	Analizowany obszar	Rekomendowane interwencje
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• niwolumab,</li> <li>• awelumab</li> </ul> <p>-erdafatinib, -enfortumab wedotyny.</p> <p><u>Przydatne w określonych okolicznościach na podstawie wcześniejszej terapii medycznej</u></p> <p>-Ifosfamid, doksorubicyna i gemcytabina -Gemcytabina i paklitaksel -Gemcytabina i cisplatyna -DDMVAC ze wsparciem czynnika wzrostu</p> <p>Terapia systemowa drugiej linii w leczeniu choroby miejscowo zaawansowanej lub z przerzutami (stadium IV) (po inhibitorze punktu kontrolnego). Zalecany jest udział w badaniach klinicznych nowych leków.</p> <p><u>Preferowany schemat dla pacjentów niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną, którzy nie otrzymywali dotychczas chemioterapii:</u></p> <p>-enfortumab wedotyny, -gemcytabina i karboplatyna, -erdafatinib.</p> <p><u>Inne zalecane schematy:</u></p> <p>-paklitaksel lub docetaksel -gemcytabina.</p> <p><u>Preferowane schematy dla pacjentów kwalifikujących się do cisplatyny, którzy nie otrzymywali dotychczas chemioterapii:</u></p> <p>-gemcytabina i cisplatyna, -DDMVAC z wsparciem czynników wzrostu, -Erdafatinib.</p> <p><u>Przydatne w określonych okolicznościach na podstawie wcześniejszej terapii medycznej</u></p> <p>-ifosfamid, doksorubicyna i gemcytabina, -gemcytabina i paklitaksel.</p> <p>Terapia systemowa kolejnych linii dla zaawansowanego miejscowego lub przerzutowego nowotworu (stopień IV). Zalecany jest udział w badaniach klinicznych nowych leków.</p> <p><u>Preferowane schematy:</u></p> <p>-enfortumab wedotyny, -erdafatinib,</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Analizowany obszar	Rekomendowane interwencje
		<p><u>Inne zalecane schematy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-sacituzumab govitecan,</li> <li>-gemcytabina,</li> <li>-paklitaksel lub docetaksel</li> <li>-ifosfamid, doksorubicyna i gemcytabina,</li> <li>-gemcytabina i paklitaksel,</li> <li>-gemcytabina i cisplatyna,</li> </ul> <p>DDMVAC z wsparciem czynników wzrostu.</p> <p><u>Przydatne w określonych okolicznościach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fam-Trastuzumab Deruxtecan-nxki (HER2-dodatni, IHC 3+).</li> </ul>
EAU 2024 (Europa)	Przerzutowy rak urotelialny	<p>Rekomendacje dotyczące leczenia pacjentów z rakiem urotelialnym obejmują podział ze względu na kwalifikujących się i niekwalifikujących się do terapii skojarzonych.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Standard leczenia pierwszej linii <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kombinacja enfortumabu wedotyny z pembrolizumabem stanowi nowy standard terapii u pacjentów kwalifikujących się do leczenia skojarzonego,</li> <li>• W przypadku przeciwwskazań do enfortumabu wedotyny (np. neuropatia obwodowa <math>\geq 2</math>, istotne choroby skóry, niekontrolowana cukrzyca), preferuje się chemioterapię opartą na związkach platyny, z przewagą cisplatyny nad karboplatyną.</li> </ul> </li> <li>2. Opcje leczenia u pacjentów niekwalifikujących się do cisplatynyL <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dla pacjentów cisplatyno-niekwalifikujących, ale karboplatyno-kwalifikujących, rekomenduje się gemcytabinę z karboplatyną.</li> <li>• <b>Pacjenci z dodatnim statusem PD-L1 mogą otrzymać immunoterapię (atezolizumab lub pembrolizumab).</b></li> <li>• U pacjentów niekwalifikujących się do żadnej platyny zaleca się immunoterapię (FDA: niezależnie od statusu PD-L1; EMA: tylko PD-L1 pozytywni) lub leczenie objawowe (BSC).</li> </ul> </li> <li>3. Leczenie podtrzymujące <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjentom stabilnym lub z odpowiedzią na chemioterapię opartą o platyny zaleca się leczenie podtrzymujące awelumabem.</li> <li>• W przypadku progresji choroby pembrolizumab jest preferowany w drugiej linii leczenia.</li> </ul> </li> <li>4. Dalsze leczenie i terapie ukierunkowane: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przed wyborem terapii należy określić status mutacji FGFR. Pacjenci z mutacją FGFR3 powinni być leczeni inhibitorami FGFR.</li> <li>• W przypadku progresji po chemioterapii opartej o platyny i immunoterapii standardem jest enfortumab wedotyny, jednak u większości pacjentów możliwe jest wcześniejsze zastosowanie EV z pembrolizumabem w ramach terapii pierwszej linii.</li> </ul> </li> </ol>



Organizacja, rok (kraj/region)	Analizowany obszar	Rekomendowane interwencje
	Rak nabłonka górnych dróg moczowych (II i kolejna linia leczenia)	<p>5. Udział w badaniach klinicznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaleca się kwalifikację pacjentów do badań klinicznych badających nowe kombinacje i sekwencje leczenia.</li> </ul> <p><b>-Dla pacjentów postępujących lub po chemioterapii opartej na platynie dla przerzutowego raka nabłonka górnych dróg moczowych zaleca się inhibitor punktu kontrolnego - pembrolizumab.</b> Badanie kliniczne fazy III obejmujące 542 pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej chemioterapię opartą na platynie w zaawansowanym raku pęcherza moczowego, wykazało, że pembrolizumab zmniejszał ryzyko zgonu w porównaniu z chemioterapią drugiego rzutu (wybór badacza spośród paklitakselu, docetakselu lub winfluniny) (Siła rekomendacji: silna).</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. W przypadku pacjentów, którzy nie otrzymali chemioterapii opartej o platynę w leczeniu pierwszej linii, należy zaoferować ją jako leczenie drugiej linii oferuje się chemioterapię opartą na związkach platyny.</li> <li>2. Pacjentom z progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej o platynę, którzy nie otrzymali awelumabu w leczeniu podtrzymującym, należy zaoferować pembrolizumab jako preferowaną opcję.</li> <li>3. Zaleca się stosowanie enfortumabu vedotyny u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię zawierającą platynę oraz wykazali progresję choroby podczas lub po leczeniu inhibitorem PD-1 lub PD-L1.</li> <li>4. U pacjentów z rakiem urotelialnym górnych dróg moczowych należy przeprowadzić testy w kierunku zmian FGFR (mutacje FGFR2/3 lub fuzje FGFR3) przed rozważeniem terapii erdafitynibem. Erdafitynib należy zaoferować jako alternatywę w dalszych liniach leczenia u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą o platynę, mieli progresję po inhibitorku PD-1/PD-L1 i wykazują zmiany w genach FGFR.</li> <li>5. Winflunina powinna być stosowana jako terapia drugiej linii tylko w przypadku, gdy chemioterapia skojarzona lub immunoterapia nie są możliwe. Można ją również rozważyć w trzeciej i kolejnych liniach leczenia.</li> <li>6. U pacjentów z miejscowo zaawansowanymi guzami resekcyjnymi i objawami należy rozważyć nefrektomię z usunięciem moczowodu jako leczenie paliatywne.</li> </ol> <p>Wytyczne kładą nacisk na personalizację leczenia i dobór terapii w zależności od wcześniejszych linii leczenia, mutacji genetycznych oraz stanu pacjenta.</p>
AHS 2024 (Kanada)	Lokalnie zaawansowany/przerzutowy BC	<p><b>Miejscowo zaawansowany rak pęcherza moczowego</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. U pacjentów z miejscowo zaawansowaną chorobą, zidentyfikowaną przedoperacyjnie, zaleca się ocenę w ramach wielodyscyplinarnego zespołu w celu ustalenia intencji leczenia.</li> <li>2. Pacjentom z nieresekcyjną chorobą należy w pierwszej kolejności podać leczenie systemowe. Do preferowanych schematów należą: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Enfortumab vedotin w połączeniu z pembrolizumabem,</li> <li>b. Cisplatyna z gemcytabiną i niwolumabem,</li> <li>c. Chemioterapia oparta na związkach platyny.</li> </ol> </li> </ol> <p><b>Przerzutowy rak pęcherza moczowego</b></p> <p><u>Leczenie pierwszej linii:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Enfortumab vedotin w połączeniu z pembrolizumabem,</li> </ol>

Organizacja, rok (kraj/region)	Analizowany obszar	Rekomendowane interwencje
		<p>2. Cisplatyna z gemcytabiną i niwolumabem, 3. Chemioterapia oparta na związkach platyny.</p> <p><u>Leczenie drugiej linii:</u></p> <p>4. Chemioterapia opartą na związkach platyny, 5. Erdafitynib u pacjentów z mutacjami FGFR, 6. Udział w badaniach klinicznych, jeśli są dostępne.</p> <p><b>U pacjentów z progresją po chemioterapii opartej o platyny, zalecanym leczeniem jest pembrolizumab. Badanie KEY-NOTE-045 wykazało wyższy odsetek odpowiedzi (21% vs 11%) oraz poprawę przeżycia całkowitego (10,1 vs 7,3 miesiąca, HR 0,70, p=0,002) w porównaniu z chemioterapią w drugiej linii.</b></p>
ESMO 2024 (Europa)	Zaawansowany lub przerzutowy rak urotelialny	<p>1. Enfortumab wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem jest zalecany jako preferowana terapia pierwszej linii dla zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego, niezależnie od kwalifikacji do leczenia platyną (I,A), Po wystąpieniu progresji po leczeniu enfortumabem wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem zaleca się standardową chemioterapię opartą na platynie bez podtrzymującej terapii awelumabem u pacjentów nieselekcjonowanych lub erdafitynib w wybranych przypadkach z mutacjami EGFR [IV, B], Ponowne leczenie pojedynczym inhibitorem punktu kontrolnego (ICI) nie jest zalecane bez dalszych dowodów [V, D],</p> <p>2. Pacjenci, którzy nie mogą otrzymać enfortumabu wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem, powinni być leczeni niwolumabem w skojarzeniu ze schematem gemcytabina-cisplatyna do sześciu cykli (jeśli kwalifikują się do leczenia cisplatyną cisplatyną) [I, A] lub do sześciu cykli chemioterapii opartej na platynie (gemcytabina plus cisplatyna lub karboplatyna) [I, A], a następnie podtrzymującą terapią awelumabem (dla guzów bez progresji) [I, A], Pojedyncze inhibitory punktu kontrolnego mają ograniczoną rolę w zaawansowanej chorobie pierwszej linii i nie powinny być rutynowo zalecane [I, D], <b>W przypadku progresji na chemioterapii opartej o platynach terapiami możliwymi do zastosowania są: pembrolizumab (I, A) lub atezolizumab (III, B)</b></p> <p>Istnieją dwie zmiany w leczeniu po pierwszej linii chemioterapii opartej na platynie i inhibitorze punktu kontrolnego (ICI) (podawane jednocześnie, sekwencyjnie lub jako terapia drugiej linii): -erdafitynib jest zalecany u pacjentów z wybranymi fuzjami DNA FGFR i mutacjami, którzy byli wcześniej leczeni chemioterapią i inhibitorem punktu kontrolnego (ICI) [I, A] - Sacituzumab govitekan można zalecić pacjentom, którzy byli wcześniej leczeni chemioterapią i inhibitorem punktu kontrolnego (ICI) [III, B]</p> <p>Dla pacjentów z progresją po enfortumabie wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem można rozważyć terapie, które nie były wcześniej podawane, jako terapię trzeciej i czwartej linii [V, C].</p>



Organizacja, rok (kraj/region)	Analizowany obszar	Rekomendowane interwencje

a-Tylko dla pacjentów z podatnymi zmianami genetycznymi FGFR3,

Poziomy jakości dowodów naukowych Kategorie rekomendacji

I - Dowody z co najmniej jednego dużego, randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał błędów systematycznych) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań z randomizacją, pozbawionych heterogeniczności.

II - Małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją z podejrzeniem stronniczości (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań, w których wykazano heterogeniczność

III - Prospektywne badania kohortowe

IV - Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne

V - Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów

A - Zdecydowanie zalecane są mocne dowody na skuteczność i znaczne korzyści kliniczne

B - Ogólnie zalecane są mocne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną

C - Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka lub wad (zdarzenia niepożądane, koszty itp.), opcjonalnie

D - Umiarkowane dowody potwierdzające skuteczność lub niekorzystne skutki, generalnie nie są zalecane

E - Mocne dowody potwierdzające skuteczność lub niekorzystne skutki, nigdy nie zalecane

## 2.2 Wybór populacji docelowej

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci chorzy na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego, u których doszło do progresji choroby podczas lub po poprzedniej chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

### Kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego B.141.FM:

Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne oraz kryteria szczegółowe dla poszczególnych substancji czynnych (jeśli dotyczy).

#### Kryteria ogólne:

- 1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie urotelialnego raka pęcherza moczowego lub miedniczki nerkowej lub cewki moczowej lub moczowodu;
- 2) obecność zmian mierzalnych według kryteriów klasyfikacji RECIST 1.1 przed otrzymaniem chemioterapii paliatywnej;
- 3) stan sprawności 0-2 według kryteriów ECOG;
- 4) wiek 18 lat i powyżej;
- 5) nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych wynikających z przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym, które wymagają potrzeby zwiększania dawki leków steroidowych w ciągu miesiąca przed włączeniem leczenia (dopuszczalne wcześniejsze radykalne leczenie, o ile utrzymuje się stan bezobjawowy);
- 6) nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem;
- 7) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystykę Produktu Leczniczego oraz wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej w leczeniu raka urotelialnego;
- 8) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi pozwalająca na zastosowanie leku zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego;
- 9) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;
- 10) brak przeciwwskazań do stosowania poszczególnych substancji określonych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego;
- 11) brak nadwrażliwości na przeciwciała monoklonalne w wywiadzie.

#### Kryteria szczegółowe dotyczące pembrolizumabu:

- 1) rak w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia;
- 2) niepowodzenie wcześniejszego leczenia raka urotelialnego w oparciu o chemioterapię zawierającą pochodne platyny (progresja po 1. linii leczenia paliatywnego) lub wznowa w ciągu 12 miesięcy od zakończenia wcześniejszego leczenia przed- lub pooperacyjnego pochodnymi platyny;
- 3) ustąpienie wszystkich klinicznie istotnych działań niepożądanych wcześniejszego leczenia.



Pembrolizumab w programie lekowym B.141.FM stosowany byłby dla pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym (rakiem urotelialnym miedniczki nerkowej, moczowodu, cewki moczowej lub pęcherza moczowego), u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny. Kryteria z programu lekowego zgodne są z kryteriami zawartymi w badaniu klinicznym KEYNOTE-045 oraz zgodne ze wskazaniem do stosowania według ChPL Keytruda®.

## 3 Interwencja - pembrolizumab (Keytruda®)

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu do obrotu pembrolizumabu w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych została wydana 24.08.2017 roku. Pembrolizumab w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym został zarejestrowany przez U.S. Food and Drug Administration (FDA) w maju 2017 roku.

### 3.1 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące pembrolizumabu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 16 podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego.

Tab. 16 Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wskazaniu rak urotelialny.

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka leku, kod EAN</b>	Keytruda®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka 4 ml, EAN: 05901549325126
<b>Kod ATC i nazwa grupy</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory PD-1/PDL-1 (białko programowanej śmierci komórki 1/ligand śmierci 1). Kod ATC: L01FF02
<b>Substancja czynna</b>	pembrolizumab
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Leczenie raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny.
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka produktu leczniczego Keytruda® u osób dorosłych to zarówno 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut.
<b>Droga podania</b>	Produkt leczniczy Keytruda® podawany jest we wlewie dożylnym. Musi być podawany w infuzji przez 30 minut. Produktu leczniczego Keytruda® nie wolno podawać we wstrzyknięciu dożylnym lub w bolusie. W przypadku podawania produktu leczniczego Keytruda® w skojarzeniu z chemioterapią podawaną dożylnie, produkt leczniczy Keytruda® należy podawać jako pierwszy.
<b>Mechanizm działania</b>	Produkt leczniczy Keytruda® jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T. Produkt leczniczy Keytruda® wzmacnia odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zahamowanie wiązania PD-1 z PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikrośrodkowisku guza.

#### 3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej interwencji

W Tab. 17 przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.



Tab. 17. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	EMA: sierpień 2017 FDA: maj 2017
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p><u>Czerniak</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w monoterapii do stosowania w leczeniu osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej z zaawansowanym (nieoperacyjnym lub z przerzutami) czerniakiem;</li> <li>w monoterapii w leczeniu adjuwantowym osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej z czerniakiem w stopniu zaawansowania IIB, IIC lub III, po całkowitej resekcji.</li> </ul> <p><u>Niedrobnokomórkowy rak płuca</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne platyny jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie kontynuowany w monoterapii jako leczenie adjuwantowe, jest wskazany do stosowania w leczeniu resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuc z wysokim ryzykiem nawrotu u osób dorosłych;</li> <li>w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym osób dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny;</li> <li>w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (ang. <i>TPS, tumour proportion score</i>) wynosi <math>\geq 50\%</math> i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej;</li> <li>w skojarzeniu z pemetrekselem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu nie- płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej;</li> <li>w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem lub nab-paklitakselem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych;</li> <li>w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych 3 z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z <math>TPS \geq 1\%</math>, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii. U pacjentów z dodatnim wynikiem mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej, przed podaniem produktu leczniczego KEYTRUDA należy również zastosować terapię celowaną.</li> </ul> <p><u>Klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. <i>classical Hodgkin lymphoma</i>)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ang. <i>autologous stem cell transplant, ASCT</i>), lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, gdy ASCT nie jest opcją leczenia.</li> </ul> <p><u>Rak urotelialny</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny;</li> <li>w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których łączny wynik pozytywny z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi <math>\geq 10</math>.</li> </ul> <p><u>Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi (ang. <i>head and neck squamous cell carcinoma</i>)</u></p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-fluorouracylu (5-FU) jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi <math>\geq 1</math>;</li> <li>• w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi nawrotowego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS <math>\geq 50\%</math> w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu.</li> </ul> <p><u>Rak nerkowokomórkowy (ang. renal cell carcinoma)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w skojarzeniu z aktyzynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych;</li> <li>• w skojarzeniu z lenwatinibem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych;</li> <li>• w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym u osób dorosłych z rakiem nerkowokomórkowym ze zwiększonym ryzykiem nawrotu po nefrektomii lub po nefrektomii i resekcji zmian przerzutowych.</li> </ul> <p><u>Nowotwory z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. microsatellite instability high, MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. mismatch repair deficient, dMMR)</u></p> <p><u>Rak jelita grubego (ang. colorectal cancer)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w monoterapii jest wskazany do stosowania u osób dorosłych z rakiem jelita grubego z MSI-H lub dMMR w następujących warunkach:       <ul style="list-style-type: none"> <li>○ leczenie pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami;</li> <li>○ leczenie nieoperacyjnego lub z przerzutami raka jelita grubego po wcześniejszym leczeniu skojarzonym opartym na pochodnych fluoropirymidyny.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Nowotwory inne niż rak jelita grubego</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu następujących nowotworów z MSI-H lub dMMR u osób dorosłych z:       <ul style="list-style-type: none"> <li>○ zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu opartym na pochodnych platyny w dowolnym zestawieniu i którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii;</li> <li>○ nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem żołądka, jelita cienkiego lub rakiem dróg żółciowych u pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie leczenia lub po co najmniej jednej stosowanej wcześniejszej terapii.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Rak przetyku</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego raka przetyku nieoperacyjnego lub z przerzutami lub HER-2 ujemnego gruczolakoraka połączenia przetykowo-żołądkowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi <math>\geq 10</math>.</li> </ul> <p><u>Potrójnie ujemny rak piersi (ang. triple-negative breast cancer)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie kontynuowany w monoterapii jako leczenie adjuwantowe po zabiegu chirurgicznym, jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub we wczesnym stadium potrójnie ujemnym rakiem piersi, u których ryzyko nawrotu jest wysokie;</li> <li>• w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany do stosowania w leczeniu miejscowo nawrotowego potrójnie ujemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi <math>\geq 10</math> i które wcześniej nie otrzymały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami.</li> </ul>
--	---



	<p><u>Rak endometrium (ang. <i>endometrial carcinoma</i>)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w skojarzeniu z lenwatinibem jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium u osób dorosłych, u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu zawierającym pochodne platyny w dowolnym zestawieniu i którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii.</li> </ul> <p><u>Rak szyjki macicy</u></p> <p>w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu, jest wskazany do stosowania w leczeniu przetrwałego, nawrotowego lub z przerzutami raka szyjki macicy u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi <math>\geq 1</math>.</p> <p><u>Gruczołakorak żołądka lub połączenia żołądkowo-przelykowego (ang. <i>gastro-oesophageal junction</i>)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w skojarzeniu z trastuzumabem, chemioterapią zawierającą pochodne fluoropiryminy i platyny, jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami HER2-dodatniego gruczołakoraka żołądka lub gruczołakoraka połączenia żołądkowo-przelykowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi <math>\geq 1</math>.</li> <li>w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropiryminy i platyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami HER2-ujemnego gruczołakoraka żołądka lub gruczołakoraka połączenia żołądkowo-przelykowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi <math>\geq 1</math>.</li> </ul>
<b>Status leku sierocego</b>	Nie dotyczy
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>periodic safety update reports, PSURs</i> )
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 2031 BN Haarlem Holandia

### 3.1.2 Działania niepożądane

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Stosowanie pembrolizumabu wiąże się najczęściej z występowaniem działań niepożądanych o podłożu immunologicznym. Większość z nich, w tym reakcje o nasileniu ciężkim, ustępowała po zastosowaniu odpowiedniej terapii lub odstawieniu pembrolizumabu. Częstości występowania podane poniżej i w Tabeli 2 określono na podstawie wszystkich zgłoszonych działań niepożądanych produktu leczniczego, niezależnie od dokonanej przez badacza oceny związku przyczynowo-skutkowego.

#### *Pembrolizumab w monoterapii*

Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w monoterapii oceniano w ramach badań klinicznych w grupie 7631 pacjentów z różnymi typami nowotworów oraz przyjmujących cztery różne dawki (2 mg/kg mc. co 3 tygodnie, 200 mg co 3 tygodnie lub 10 mg/kg mc. co 2 lub 3 tygodnie). W tej populacji pacjentów mediana czasu obserwacji wynosiła 8,5 miesiąca (zakres: od 1 dnia do 39 miesięcy), a do najczęściej występujących działań niepożądanych podczas stosowania 17 pembrolizumabu należały: zmęczenie (31%), biegunka (22%) i nudności (20%). Większość działań niepożądanych zgłoszonych w przypadku monoterapii miała nasilenie stopni 1 lub 2. Do najcięższych działań niepożądanych należały działania niepożądane

o podłożu immunologicznym i ciężkie reakcje związane z infuzją dożylną. Częstość występowania działań niepożądanych o podłożu immunologicznym w leczeniu pembrolizumabem stosowanym w monoterapii jako leczenie adjuwantowe wynosiła 37% wszystkich stopni i 9% stopni 3-5 oraz w leczeniu choroby z przerzutami wynosiła 25% wszystkich stopni i 6% stopni 3-5. W leczeniu adjuwantowym nie stwierdzono nowych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym.

Tab. 18 Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych pembrolizumabem w monoterapii.

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 - <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 - <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 - <1/1000)	Bardzo rzadko (<1/10 000)	Częstość nieznaną
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>					
	Zapalenie płuc				
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>					
Niedokrwistość	trombocytopenia, neutropenia, limfopenia	leukopenia, immunologiczna trombocytopenia, eozynofilia	Limfohistiocytoza hemofagocytarna, niedokrwistość hemolityczna, wybiórcza aplazja czerwonych krwinek		
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>					
	reakcja związana z infuzją dożylną*	Sarkoidoza*			Odrzucenie przeszczepionego narządu litego
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>					
niedoczynność tarczycy*	Nadczynność tarczycy*	niedoczynność kory nadnerczy*, zapalenie przysadki móżdżkowej*, zapalenie tarczycy*	niedoczynność przytarczyc		
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>					
Zmniejszenie łaknienia	hiponatremia, hipokaliemia, hipokalcemia	cukrzyca typu I*			
<b>Zaburzenia psychiczne</b>					
	bezsenna				
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>					
Ból głowy	Zawroty głowy, neuropatia obwodowa, letarg, zaburzenia smaku	Zespół miastenny*, epilepsja	zespół Guillain-Barré*, zapalenie mózgu*, zapalenie rdzenia kręgowego*, zapalenie nerwu wzrokowego, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (aseptyczne)*		
<b>Zaburzenia oka</b>					



Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 - <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 - <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 - <1/1000)	Bardzo rzadko (<1/10 000)	Częstość nieznana
Suchość oczu		Zapalenie błony naczyniowej oka*	zespół Vogta-Koyanagi-Harady		
<b>Zaburzenia serca</b>					
	zaburzenia rytmu serca* (w tym migotanie przedsionków)	zapalenie mięśnia sercowego, wysięk osierdziowy, zapalenie osierdzia			
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>					
	Nadciśnienie tętnicze		zapalenie naczyń*		
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>					
Duszność, kaszel	Zapalenie płuc*				
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>					
biegunka, ból brzucha*, nudności, wymioty, zaparcia	zapalenie jelita grubego*, suchość w jamie ustnej	zapalenie trzustki*, zapalenie żołądka*, owrzodzenie przewodu pokarmowego*	Perforacja jelita cienkiego		
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>					
	Zapalenie wątroby*		Stwardniające zapalenie dróg żółciowych		
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>					
Świąd*, wysypka	ciężkie reakcje skórne*, rumień, zapalenie skóry, suchość skóry, bielactwo*, wyprysk, łysienie, trądzikopodobne zapalenie skóry	łuszczyca, rogowacenie liaszajowate*, grudki, zmiana koloru włosów	zespół Stevensa- Johnsona, rumień guzowaty, martwica toksyczno-rozplywna naskórka		
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>					
bóle mięśniowo-szkieletowe*, ból stawów	zapalenie mięśni*, bóle kończyn, zapalenie stawów*	Zapalenie pochewki ścięgna*	zespół Sjögrena		
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>					
		zapalenie nerek*	Niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego		
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>					
Zmęczenie, astenia, obrzęk*, gorączka	Objawy grypopodobne, dreszcze				
<b>Badania diagnostyczne</b>					
	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej,	Zwiększenie aktywności amylazy			

Bardzo często ( $\geq 1/10$ )	Często ( $\geq 1/100$ - $< 1/10$ )	Niezbyt często ( $\geq 1/1000$ - $< 1/100$ )	Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ - $< 1/1000$ )	Bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ )	Częstość nieznana
	zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, hiperkalcemia, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi				

‡Na podstawie standardowych zapytań dotyczących występowania bradyarytmii i tachyarytmii.

\*Następujące terminy oznaczają grupę powiązanych zdarzeń opisujących raczej stan kliniczny niż pojedyncze zdarzenie:

- reakcja związana z infuzją dożylną (nadwrażliwość na lek, reakcja anafilaktyczna, reakcja rzekomoanafilaktyczna, nadwrażliwość, reakcja nadwrażliwości związana z infuzją dożylną, zespół uwalniania cytokin i choroba posurowicza)
- sarkoidoza (sarkoidoza skórna i sarkoidoza płucna)
- niedoczynność tarczycy (obrzęk śluzowaty, niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym i autoimmunologiczna niedoczynność tarczycy)
- niedoczynność kory nadnerczy (choroba Addisona, ostra niedoczynność kory nadnerczy i wtórna niedoczynność kory nadnerczy)
- zapalenie tarczycy (autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, nieme zapalenie tarczycy, zaburzenia czynności tarczycy, ostre zapalenie tarczycy i zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym)
- nadczynność tarczycy (choroba Basedowa)
- zapalenie przysadki mózgowej (niedoczynność przysadki i limfocytarne zapalenie przysadki mózgowej)
- cukrzyca typu 1 (cukrzycowa kwasica ketonowa)
- zespół miasteniczny (miastenia rzekomoporaźna, w tym zaostrenie)
- zespół Guillain-Barré (neuropatia aksonalna i polineuropatia demielinizacyjna)
- zapalenie rdzenia kręgowego (w tym poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego)
- aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i niezależne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych)
- zapalenie błony naczyniowej oka (zapalenie siatkówki i naczyńki, zapalenie tęczówki oraz zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego)
- zapalenie mięśnia sercowego (autoimmunologiczne zapalenie mięśnia sercowego)
- zapalenie naczyń (zapalenie naczyń ośrodkowego układu nerwowego, zapalenie aorty i olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic)
- zapalenie płuc (śródmiażdżowa choroba płuc, organizujące się zapalenie płuc, zapalenie płuc o podłożu immunologicznym, choroba płuc o podłożu immunologicznym i autoimmunologiczna choroba płuc)
- ból brzucha (dyskomfort w obrębie jamy brzusznej, ból w nadbrzuszu i ból w podbrzuszu)
- zapalenie jelita grubego (mikroskopowe zapalenie jelita grubego, zapalenie jelit, krwotoczne zapalenie jelita, autoimmunologiczne zapalenie jelita grubego oraz immunologiczne zapalenie jelit)
- zapalenie żołądka (nadżerkowe zapalenie żołądka oraz krwotoczne zapalenie żołądka)
- zapalenie trzustki (autoimmunologiczne zapalenie trzustki, ostre zapalenie trzustki oraz zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym)
- owrzodzenie przewodu pokarmowego (wrzód żołądka i wrzód dwunastnicy)
- zapalenie wątroby (autoimmunologiczne zapalenie wątroby, zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym, polekowe uszkodzenie wątroby oraz ostre zapalenie wątroby)
- stwardniające zapalenie dróg żółciowych (zapalenie dróg żółciowych o podłożu immunologicznym)
- świąd (pokrzywka, pokrzywka grudkowa i świąd narządów płciowych)
- wysypka (wysypka rumieniowa, wysypka plamista, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka grudkowa, swędząca wysypka, wysypka pęcherzykowa i wysypka w okolicy narządów płciowych)



Bardzo często ( $\geq 1/10$ )	Często ( $\geq 1/100$ - $< 1/10$ )	Niezbyt często ( $\geq 1/1000$ - $< 1/100$ )	Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ - $< 1/1000$ )	Bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ )	Częstość nieznana
<ul style="list-style-type: none"> <li>ciężkie reakcje skórne (wysypka złuszcząca, pęcherzyca oraz następujące reakcje stopnia <math>\geq 3</math>: zapalenie naczyń skóry, pęcherzowe oddzielenie się naskórka, złuszczące zapalenie skóry, uogólnione złuszczące zapalenie skóry, rumień wielopostaciowy, liszaj płaski, liszaj płaski jamy ustnej, pemfigoid, świąd, świąd narządów płciowych, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka plamistogrudkowa, wysypka świądowa, wysypka krostkowa, martwica skóry i wykwity skórne na podłożu toksycznym)</li> <li>bielactwo (odbarwienie skóry, hipopigmentacja skóry i hipopigmentacja powiek)</li> <li>rogowacenie liszajowate (liszaj płaski i liszaj twardzinowy)</li> <li>bóle mięśniowo-szkieletowe (dolegliwości mięśniowo-kostne, ból pleców, sztywność mięśni i kości, bóle mięśniowokostne klatki piersiowej i kręcz szyi)</li> <li>zapalenie mięśni (ból mięśni, miopatia, martwicze zapalenie mięśni, polimialgia reuma-tyczna i rabdomioliza)</li> <li>zapalenie pochewki ścięgna (zapalenie ścięgien, zapalenie błony maziowej i bóle ścięgien)</li> <li>zapalenie nerek (autoimmunologiczne zapalenie nerek, zapalenie nerek o podłożu immunologicznym, cewkowośródmiażdżowe zapalenie nerek i niewydolność nerek, ostra niewydolność nerek lub ostre uszkodzenie nerek z cechami zapalenia nerek, zespół nerczycowy, kłębuszkowe zapalenie nerek, błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek i ostre kłębuszkowe zapalenie nerek)</li> <li>obrzęki (obrzęki obwodowe, obrzęk uogólniony, nadmierna ilość płynów w organizmie, zatrzymanie płynów w organizmie, obrzęk powiek i obrzęk warg, obrzęk twarzy, miejscowy obrzęk i obrzęk tkanki oczodołu)</li> </ul>					

### 3.1.3 Monitorowanie stosowania technologii

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

### 3.1.4 Kompetencje personelu

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

## 3.2 Status refundacyjny w Polsce i innych krajach

### 3.2.1 Aktualna sytuacja refundacyjna w Polsce

Lek Keytruda we wnioskowanym wskazaniu nie jest refundowany systemowo, w ramach programu lekowego, oraz nie podlega refundacji w ramach procedury RDTL. Pembrolizumab w leczeniu raka urotelialnego umieszczony jest na wykazie leków niefinansowanych w ramach RDTL, wynika to z negatywnej decyzji refundacyjnej Ministra Zdrowia. Poprzedni wniosek refundacyjny dla ocenianego wskazania, jak i obecny, dotyczą wskazania wynikającego z badania Keynote-045, czyli po niepowodzeniu chemioterapii opartej na platynie. Natomiast na wykazie lek jest umieszczony w kontekście wszystkich wskazań dotyczących raka urotelialnego, co obejmuje także wyniki badania Keynote-052, dotyczącego pacjentów niekwalifikujących się do leczenia opartego na cisplatynie. Tym samym umieszczenie leku na liście jest szerszej i bardziej konserwatywnie ujęte, niż wynikałoby to z obowiązujących przepisów

(Komunikat MZ 2023), przez co terapia pembrolizumabem nie jest obecnie dostępna w leczeniu raka urotelialnego ramach systemowej refundacji, jak i w ramach RDTL.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r, preparat leczniczy Keytruda® jest refundowany w ramach grupy limitowej „1143.0, Pembrolizumab” w ośmiu programach lekowych:

- B.4 „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10:C18-C20)”;
- B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10:C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10:C45)”;
- B.9.FM „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10:C50)”;
- B.10 „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10:C64)”;
- B.52 „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi”;
- B.58 „Leczenie chorych na raka przetyku, połączenia żołądkowo-przetykowego i żołądka (ICD-10:C15-C16)”;
- B.59 „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10:C43)”;
- B.148 „Leczenie na chorych raka endometrium (ICD-10: C54)”
- B.159 „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10:C53)”.

Tab. 19 Szczegółowe informacje dotyczące finansowania pembrolizumabu w Polsce (Obwieszczenie MZ)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania
Pembrolizumabum	Keytruda, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 4 ml	05901549325126	1143.0, Pembrolizumab	14 082,64	14 927,60	14 927,60

Pembrolizumab finansowany w ramach programów lekowych znalazł się na 10. miejscu wśród substancji czynnych finansowanych w ramach onkologicznych programów lekowych o największej liczbie pacjentów w 2020 roku (Jakubiak 2022).

### 3.2.2 Wnioskowane warunki refundacji pembrolizumabu

Wnioskuje się o dostępność terapii pembrolizumabem (Keytruda®) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny w ramach istniejącego programu lekowego B.141.FM „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)” (Tab. 20, Tab. 21).

Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka (RSS), którego szczegóły opisano w ramach analizy ekonomicznej.





### 3.2.3 Uzasadnienie grupy limitowej dla pembrolizumabu

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazań refundacyjnych pembrolizumabu (Keytruda®) o terapię miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego u dorosłych pacjentów. Lek ma być dostępny w ramach istniejącego programu lekowego B.141.FM „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68”.

Pembrolizumab jest obecnie refundowany w ramach grupy limitowej „1143.0, Pembrolizumab” w ośmiu programach lekowych. Programy lekowe, w których objęto pembrolizumab przedstawiono w rozdziale 3.2.1.

W związku z powyższym nie będzie konieczne tworzenie nowej grupy limitowej w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dotyczącej pembrolizumabu w analizowanym wskazaniu.

### 3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla pembrolizumabu (Keytruda®) w raku urotelialnym u pacjentów u których nastąpiła progresja po chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

W wyniku powyższego przeglądu zidentyfikowano sześć Agencji HTA lub instytucji działających w ochronie zdrowia, które opublikowały informacje dotyczące rekomendacji refundacyjnych lub analiz klinicznych i ekonomicznych dla pembrolizumabu (Keytruda®) w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym po wcześniejszej chemioterapii zawierającej platynę. Od 2017 roku do kwietnia 2024 roku opublikowano 5 pozytywnych (AOTMiT 2019, CADTH 2018, HAS 2018, NCPE 2019, SMC 2018) rekomendacji refundacyjnych (Tab. 22).



Agencje CADTH 2018, HAS 2018, NCPE 2019 oraz SMC 2018 opracowały rekomendacje refundacyjne w oparciu o istniejące dowody naukowe wskazujące na skuteczność terapii pembrolizumabem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego po chemioterapii zawierającej platynę. W uzasadnieniu decyzji, agencje powołują się na wyniki pochodzące z badania klinicznego III fazy, w którym wykazano, że terapia pembrolizumabem zwiększa prawdopodobieństwo wydłużenia przeżycia całkowitego u pacjentów w porównaniu z chemioterapią (CADTH 2018, HAS 2018 oraz SMC 2018). SMC wskazuje na korzyści w przeżyciu całkowitym na podstawie wyników badania III fazy KEYNOTE, w którym pacjenci z ECOG 2 byli włączeni pod warunkiem braku dodatkowych niekorzystnych czynników rokowniczych (SMC 2018). Agencja NCPE sugeruje rozważenie włączenia pembrolizumabu do refundacji w tej wskazanej sytuacji, jeśli może on przynieść lepsze wyniki kosztowe niż istniejące metody leczenia.

Z kolei Komisja Ekspertów CADTH rekomenduje refundację pembrolizumabu pod warunkiem poprawy efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu.

NICE nie zarekomendowało pembrolizumabu dla leczenia wcześniej leczonego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka nabłonka dróg moczowodowych. Zamiast tego, zalecenia NICE wskazują na stosowanie docetakselu lub paklitakselu w tej sytuacji. NICE odnosi się do dowodów z badań klinicznych, które wykazały, że pembrolizumab znacząco poprawia całkowite przeżycie w porównaniu z docetakselem i paklitakselem. NICE podkreśla, że pembrolizumab spełnia kryteria jako lek przedłużający życie w schyłku życia, choć jego opłacalność pozostaje niepewna.

Rekomendacje PHARMAC dotyczące pembrolizumabu w leczeniu miejscowo zaawansowanego i przerzutowego raka urotelialnego z 2019 i 2023 roku były pozytywne. Co istotne - dotyczyły chorych w stanie sprawności ECOG 0-2.

Ponadto Polska Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji analizowała w 2019 roku wniosek dotyczący raka urotelialnego, w którym otrzymał on pozytywną rekomendację, pod warunkiem obniżenia leku lub pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Tab. 22. Rekomendacje zagranicznych Agencji HTA dla pembrolizumabu w leczeniu raka urotelialnego.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
Pozytywna rekomendacja		
AOTMiT 2019 (Polska)	W leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego po niepowodzeniu chemioterapii opartej o platynę	AOTMiT wydała pozytywną rekomendację. Swoją decyzję Agencja uzasadnia wynikami pochodzącymi z badania klinicznego III fazy, w którym odnotowano wyższe prawdopodobieństwo wydłużenia przeżycia całkowitego u pacjentów stosujących pembrolizumab względem chemioterapii o 3 miesiące. Warunek stanowi obniżenie ceny leku lub pogłębienie instrumentu dzielenia ryzyka. Rada przejrzystości proponuje ograniczenie leczenia do najwyżej 2 lat i włączanie do programu pacjentów ze stanem funkcjonalnym ECOG 0-1, gdyż brak jest dowodów na skuteczność leku u pacjentów ze stanem funkcjonalnym $\geq 2$ .
CADTH 2018 (Kanada)	W leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego po chemioterapii zawierającej platynę.	CADTH wydało pozytywną warunkowo rekomendację.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		Komisja ekspercka rekomenduje refundację pembrolizumabu pod warunkiem poprawy efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu. Refundacja powinna obejmować leczenie pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem nabłonka dróg moczowych, u których wystąpiła progresja choroby w trakcie lub po chemioterapii zawierającej platynę lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia chemioterapii neoadjuwantowej lub adiuwantowej zawierającej platynę. Finansowanie należy kontynuować do czasu potwierdzenia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności lub po ukończeniu dwuletniego leczenia pembrolizumabem, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.
HAS 2018 (Francja)	W leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego po chemioterapii zawierającej platynę	HAS wydało pozytywną rekomendację. Swoją decyzję komisja argumentuje wykazaniem wyższości pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią w zakresie przeżycia całkowitego. Komitet uważa, że pembrolizumab zapewnia niewielką poprawę rzeczywistych korzyści (ASMR IV) w porównaniu z chemioterapią w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka nabłonka dróg moczowych lub raka nabłonka dróg moczowych z przerzutami po niepowodzeniu co najmniej jednej wcześniejszej chemioterapii opartej na solach platyny.
NCPE 2019 (Irlandia)	W leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego po chemioterapii zawierającej platynę	NCPE wydało pozytywną rekomendację. Agencja zaleca rozważenie pembrolizumabu w ramach refundacji w tym wskazaniu, jeśli można poprawić opłacalność w porównaniu z istniejącymi metodami leczenia.
SMC 2018 (Szkocja)	W leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego po chemioterapii zawierającej platynę	SMC wydało pozytywną rekomendację. Swoją decyzję Komisja uzasadnia wynikami pochodzącymi z badania klinicznego III fazy, w którym odnotowano statystycznie istotną poprawę przeżycia całkowitego w porównaniu z wybraną przez badacza chemioterapią jednolekową u pacjentów z rakiem urotelialnym po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny. W badaniu KEYNOTE kwalifikowani pacjenci mieli prawidłowe parametry krzepnięcia oraz funkcję nerek, wątroby i układu krwiotwórczego, a także wynik sprawności według Eastern Co-operative Oncology Group (ECOG) równy 0, 1 lub 2. Pacjenci z wynikiem ECOG równym 2 byli wykluczani, jeśli mieli dodatkowy niekorzystny czynnik rokowniczy, jeden z następujących: hemoglobina <100 g/L, przerzuty do wątroby lub ostatnia chemioterapia w ciągu ostatnich trzech miesięcy.
PHARMAC 2019 (Nowa Zelandia)	W leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego	Subkomitet ds. Leczenia Immunoterapią Inhibitorami Punktów Kontroli Immunologicznej przeanalizował wnioski firmy Merck Sharp & Dohme NZ dotyczące zastosowania pembrolizumabu w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego. Rozpatrywano dwie sytuacje kliniczne: leczenie pierwszej linii dla pacjentów, którzy nie kwalifikują się do terapii zawierającej cisplatynę, oraz leczenie drugiej linii dla pacjentów, u których choroba postępowała po wcześniejszej terapii opartej na cisplatynie.



Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		Subkomitet zarekomendował finansowanie pembrolizumabu w obu sytuacjach klinicznych, w tym u chorych z ECOG 0-2.
PHARMAC 2023 (Nowa Zelandia)	W leczeniu raka urotelialnego	Komitet Pharmac przeanalizował aktualne dowody dotyczące stosowania pembrolizumabu w leczeniu miejscowo zaawansowanego i przerzutowego raka urotelialnego w terapii drugiej linii. Pembrolizumab uzyskał wcześniejszą rekomendację z priorytetem średnim, a nowe dane z 5-letniej obserwacji badania klinicznego KEYNOTE-045 dostarczyły bardziej solidnych dowodów na korzyści tego leku w porównaniu z chemioterapią. Wyniki wykazały trwałą odpowiedź oraz wydłużone przeżycie całkowite (10,1 miesiąca w porównaniu z 7,2 miesiąca; HR 0,72). W związku z nowymi danymi Komitet zalecił przeprowadzenie szczegółowego modelowania kosztów i korzyści pembrolizumabu, analizując jego skuteczność w stosunku do ceny.
Brak pozytywnej rekomendacji		
NICE 2021 (Wielka Brytania)	W leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego po chemioterapii zawierającej platynę	Leczenie wcześniej leczonego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka nabłonka dróg moczowych obejmuje docetaksel lub paklitaksel. NICE odnosi się do dowodów z badań klinicznych, w których wykazano, że pembrolizumab znacząco poprawia przeżycie całkowite w porównaniu z docetakselem i paklitakselem. NICE podkreśla że pembrolizumab spełnia kryteria do uznania go za lek przedłużający życie u schyłku życia, jednak jego opłacalność jest niepewna.

### 3.2.5 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Od 2019 roku do dnia 18 kwietnia 2024 r., produkt leczniczy Keytruda® (pembrolizumab) był oceniany przez AOTMiT 26 razy (12 razy w odniesieniu do stosowania w ramach programu lekowego oraz 14 razy w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych - RDTL), trzy z ocenianych wskazań dotyczyły raka urotelialnego. W jednym z wniosków oceniano pembrolizumab w ramach programu lekowego „Leczenie raka urotelialnego (ICD-10: C65, C66, C67, C68)”, zarówno Rada Przejrzystości oraz Prezes uznają produkt leczniczy Keytruda® (pembrolizumab) za skuteczny lek w leczeniu raka urotelialnego.

Dwa kolejne wnioski dotyczyły ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Pierwszy z nich dotyczył wskazania do leczenia raka urotelialnego pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD-10: C67.9). Zarówno opinia Rady Przejrzystości jak i Prezesa agencji wskazują na zasadność finansowania pembrolizumabu w tym wskazaniu. Rada Przejrzystości opiera swoją opinię na wynikach systematycznych przeglądów literatury, podczas gdy Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji uwzględnia wyniki opracowań wtórnych oraz zalecenia najnowszych wytycznych klinicznych. Obie instytucje podkreślają skuteczność pembrolizumabu, mimo pewnych ograniczeń w dostępnych danych. Drugi wniosek dotyczący ratunkowego dostępu do technologii lekowych dotyczył raka miedniczki nerkowej (ICD-10: C65) - po wcześniejszym zastosowaniu chemioterapii zawierającej pochodne platyny. Obie opinie - Rady Przejrzystości oraz Prezesa Agencji wskazują na zasadność finansowania pembrolizumabu w leczeniu uogólnionego raka urotelialnego pęcherza moczowego w ramach RDTL. Rada Przejrzystości podkreśla statystycznie istotne wydłużenie przeżycia całkowitego



oraz poprawę jakości życia pacjentów stosujących pembrolizumab w porównaniu do chemioterapii. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji również podkreśla korzyści z zastosowania pembrolizumabu, szczególnie w kontekście wytycznych klinicznych i wyników badań, które wskazują na znaczące korzyści w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji.

Rozpatrzone przez Agencję wnioski dotyczące finansowania pembrolizumabu w ramach programu lekowego odnosiły się do leczenia raka: szyjki macicy, nerki, piersi, jelita grubego, przetyku, narządów głowy i szyi, płuca, czerniaka skóry lub błon śluzowych, raka urotelialnego. Wnioski dotyczące finansowania w ramach RDTL dotyczyły leczenia mięsaka wątroby, raka miedniczki nerkowej, chłoniaka z dużych komórek B, raka trzustki, tchawicy, płuca, chłoniaka śródpiersia z komórek B, urotelialnego pęcherza moczowego, mięsaka naczyniowego kości, raka gruczołowego o nieznanym punkcie wyjścia, chłoniaka śródpiersia oraz glejaka wielopostaciowego.

### Oceny AOTMiT dotyczące leczenia raka urotelialnego substancjami innymi niż pembrolizumab

Od 2016 roku Agencja oceniła 4 wnioski dotyczące leczenia raka urotelialnego preparatami innymi niż Keytruda® (pembrolizumab). Trzy wnioski dotyczyły niwolumabu (Opdivo®), a jeden awelumabu (Bavencio®). Oceniane wnioski odnosiły się do leczenia raka urotelialnego. Łącznie 2 z 4 ocenianych wniosków zostało pozytywnie zaopiniowanych zarówno przez Radę Przejrzystości jak i Prezesa Agencji - niwolumab otrzymał je obie, jedną w ramach programu lekowego a drugą w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Awelumab został uznany za zasadny do objęcia refundacją przez Radę Przejrzystości w ramach Programu Lekowego, nie uzyskał pozytywnej rekomendacji ze strony Prezesa Agencji, mimo to od listopada 2022 roku znajduje się on w programie lekowym B.141.

Tab. 22 Szczegółowe informacje ze stanowisk Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji w zakresie finansowania leczenia raka urotelialnego preparatami innymi niż pembrolizumab (Keytruda®) przedstawiono w Tab. 23 Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące finansowania pembrolizumabu (Keytruda®) w leczeniu raka urotelialnego

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
<b>Finansowanie w ramach program lekowego</b>			
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 62/2019 z dnia 29 lipca 2019 r.  Rekomendacja nr 60/2019 z dnia 30 lipca 2019 r. Prezesa AOTMiT	Rak urotelialny (ICD-10: C65, C66, C67, C68)	<b>Stanowisko:</b> Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka urotelialnego (ICD-10: C65, C66, C67, C68)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie. <b>Uzasadnienie stanowiska:</b> Badanie Keynote-045 wykazało skuteczność leku w omawianym wskazaniu, przy akceptowalnym poziomie tolerancji. Także najnowsze wytyczne praktyki klinicznej zalecają zastosowanie immunoterapii z wykorzystaniem	<b>Rekomendacja:</b> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), w ramach programu lekowego: „Leczenie raka urotelialnego (ICD-10: C65, C66, C67, C68)” <b>pod warunkiem obniżenia ceny leku lub pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.</b> <b>Uzasadnienie rekomendacji:</b> Wyniki badania wskazują na wyższe prawdopodobieństwo wydłużenia przeżycia całkowitego u pacjentów stosujących pembrolizumab względem chemioterapii o 3 miesiące. Należy jednak zauważyć,



Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOT-MiT/AOTM
		<p>przeciwciał anty-PD-1/PD-L1, m.in. pembrolizumabu, w przypadku progresji raka urotelialnego po uprzednim leczeniu związkami platyny. Rada proponuje ograniczenie programu do najwyżej 2 lat i włączanie do niego tylko pacjentów ze stanem funkcjonalnym 0-1 wg. ECOG, z powodu braku dowodów na skuteczność leku u pacjentów ze stanem funkcjonalnym <math>\geq 2</math> (należało do niej tylko 1-2% populacji objętej badaniem Keynote-045). Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, produkt leczniczy Keytruda jest finansowany w 14 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), w tym w Grecji i Bułgarii.</p>	<p>że wyniki w ramieniu komparatora podano łącznie dla stosowanych substancji, w przypadku podgrup pacjentów stosujących poszczególne substancje, pembrolizumab nadal charakteryzuje się dłuższym przeżyciem całkowitym, jednak wynik ten nie jest istotny statystycznie (dla paklitakselu i docetakselu). Należy mieć na uwadze, ograniczenia analizy związane m.in. z koniecznością ekstrapolacji danych dot. skuteczności znacznie poza horyzont z badania klinicznego, czy też modelowaniem czasu leczenia.</p>
<b>Finansowane w ramach RDTL</b>			
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 318/2020 z dnia 23 listopada 2020 r.</p> <p>Opinia nr 159/2020 z dnia 27 listopada 2020 r. AOT-MiT</p>	<p>Rak miedniczki nerkowej (ICD-10: C65) w ramach RDTL</p>	<p><b>Opinia:</b> Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab), we wskazaniu: rak miedniczki nerkowej (ICD-10 C65) - stan po wcześniejszym zastosowaniu chemioterapii zawierającej pochodne platyny.</p> <p><b>Uzasadnienie opinii:</b> Wyniki systematycznych przeglądów piśmiennictwa, dotyczących leczenia biologicznego raka urotelialnego, wskazują na skuteczność pembrolizumabu w ocenianym wskazaniu, w odniesieniu do całkowitej odpowiedzi na leczenie, rocznego przeżycia całkowitego oraz rocznego przeżycia wolnego od progresji. Ze względu na brak danych nie było możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL.</p>	<p><b>Opinia:</b> Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak miedniczki nerkowej (ICD-10 C65) - stan po chemioterapii pochodnymi platyny w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p> <p><b>Uzasadnienie opinii:</b> Wyniki opracowań wtórnych potwierdzają skuteczność ocenianych przeciwciał monoklonalnych w analizowanym wskazaniu. W odniesieniu do skuteczności praktycznej nie uzyskano istotnych statystycznie różnic pomiędzy inhibitorami PD-1/L1 w zakresie mediany czasu do rozpoczęcia 3. linii leczenia lub zgonu, mediany OS oraz mediany PFS. W opinii wzięto pod uwagę również fakt, że w najnowszych wytycznych klinicznych (NCCN 2020, EAU 2020) zaleca się stosowanie pembrolizumabu jako terapię preferowaną u chorych po niepowodzeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny tj. w II. linii leczenia urotelialnego raka nerki.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 9/2020 z dnia 20 stycznia 2020 r.</p> <p>Opinia nr 7/2020 z dnia 22 stycznia 2020 r. AOT-MiT</p>	<p>Rak urotelialny pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD-10: C67.9) w ramach RDTL</p>	<p><b>Opinia:</b> Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab), we wskazaniu: rak urotelialny pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD-10: C67.9).</p> <p><b>Uzasadnienie opinii:</b> Stosowanie pembrolizumabu (PEM) wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia całkowitego. Wyniki najnowszej analizy cząstkowej</p>	<p><b>Opinia:</b> Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak urotelialny pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD-10: C67.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p><b>Uzasadnienie opinii:</b> Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują jako terapię pierwszego wyboru w ocenianym wskazaniu pembrolizumab. Wyniki odnalezionych badań wskazują na</p>

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOT-MiT/AOTM
		wskazują na istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów uzyskujących ogólną odpowiedź na leczenie, w tym także uzyskujących odpowiedź całkowitą. Stosowanie pembrolizumabu skutkowało utrzymaniem dotychczasowej jakości życia, podczas gdy w grupie chemioterapii obserwowano znaczące jej pogorszenie.	możliwe korzyści wynikające z zastosowania pembrolizumabu w ocenianym wskazaniu. W badaniu obejmującym pacjentów z progresją lub nawrotem choroby po leczeniu chemioterapią mediana przeżycia całkowitego wynosiła 10,3 miesiąca. W badaniach obejmujących populację pacjentów, u których nie można było zastosować chemioterapii lub nie określono wcześniejszego leczenia mediana PFS wynosiła ok. 2 miesiące.

Tab. 24 Lek Padcev® (enfortumab vedotyny) w 2023 roku znalazł się na liście technologii o wysokim poziomie innowacyjności, opublikowanej przez Ministra Zdrowia. Lek ten finansowany jest w ramach Funduszu Medycznego od listopada 2023 roku, więc nie podlegał ocenie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (MZ Lista Technologii 2023). Stosowany jest w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) lub inhibitor ligandu programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1) (nawrót choroby w okresie nie wcześniej niż 6 miesięcy od zakończenia leczenia pierwszej linii).



Tab. 23 Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące finansowania pembrolizumabu (Keytruda®) w leczeniu raka urotelialnego

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
<b>Finansowanie w ramach program lekowego</b>			
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 62/2019 z dnia 29 lipca 2019 r.</p> <p>Rekomendacja nr 60/2019 z dnia 30 lipca 2019 r. Prezesa AOTMiT</p>	Rak urotelialny (ICD-10: C65, C66, C67, C68)	<p><b>Stanowisko:</b> Rada Przejrzystości <b>uznaje za zasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka urotelialnego (ICD-10: C65, C66, C67, C68)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.</p> <p><b>Uzasadnienie stanowiska:</b> Badanie Keynote-045 wykazało skuteczność leku w omawianym wskazaniu, przy akceptowalnym poziomie tolerancji. Także najnowsze wytyczne praktyki klinicznej zalecają zastosowanie immunoterapii z wykorzystaniem przeciwciał anty-PD-1/PD-L1, m.in. pembrolizumabu, w przypadku progresji raka urotelialnego po uprzednim leczeniu związkami platyny. Rada proponuje ograniczenie programu do najwyżej 2 lat i włączanie do niego tylko pacjentów ze stanem funkcjonalnym 0-1 wg. ECOG, z powodu braku dowodów na skuteczność leku u pacjentów ze stanem funkcjonalnym <math>\geq 2</math> (należało do niej tylko 1-2% populacji objętej badaniem Keynote-045). Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, produkt leczniczy Keytruda jest finansowany w 14 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), w tym w Grecji i Bułgarii.</p>	<p><b>Rekomendacja:</b> Prezes Agencji <b>rekomenduje objęcie refundacją</b> produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), w ramach programu lekowego: „Leczenie raka urotelialnego (ICD-10: C65, C66, C67, C68)” <b>pod warunkiem obniżenia ceny leku lub pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.</b></p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b> Wyniki badania wskazują na wyższe prawdopodobieństwo wydłużenia przeżycia całkowitego u pacjentów stosujących pembrolizumab względem chemioterapii o 3 miesiące. Należy jednak zauważyć, że wyniki w ramieniu komparatora podano łącznie dla stosowanych substancji, w przypadku podgrup pacjentów stosujących poszczególne substancje, pembrolizumab nadal charakteryzuje się dłuższym przeżyciem całkowitym, jednak wynik ten nie jest istotny statystycznie (dla paklitakselu i docetakselu). Należy mieć na uwadze, ograniczenia analizy związane m.in. z koniecznością ekstrapolacji danych dot. skuteczności znacznie poza horyzont z badania klinicznego, czy też modelowaniem czasu leczenia.</p>
<b>Finansowane w ramach RDTL</b>			
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 318/2020 z dnia 23 listopada 2020 r.</p> <p>Opinia nr 159/2020 z dnia 27 listopada 2020 r. AOTMiT</p>	Rak miedniczki nerkowej (ICD-10: C65) w ramach RDTL	<p><b>Opinia:</b> Rada Przejrzystości <b>uważa za zasadne</b> finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab), we wskazaniu: rak miedniczki nerkowej (ICD-10 C65) - stan po wcześniejszym zastosowaniu chemioterapii zawierającej pochodne platyny.</p> <p><b>Uzasadnienie opinii:</b></p>	<p><b>Opinia:</b> Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji <b>opiniuje pozytywnie zasadność finansowania</b> ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak miedniczki nerkowej (ICD-10 C65) - stan po chemioterapii pochodnymi platyny w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p> <p><b>Uzasadnienie opinii:</b> Wyniki opracowań wtórnych potwierdzają skuteczność ocenianych przeciwciał monoklonalnych w analizowanym wskazaniu. W</p>

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
		Wyniki systematycznych przeglądów piśmiennictwa, dotyczących leczenia biologicznego raka urotelialnego, wskazują na skuteczność pembrolizumabu w ocenianym wskazaniu, w odniesieniu do całkowitej odpowiedzi na leczenie, rocznego przeżycia całkowitego oraz rocznego przeżycia wolnego od progresji. Ze względu na brak danych nie było możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL.	odniesieniu do skuteczności praktycznej nie uzyskano istotnych statystycznie różnic pomiędzy inhibitorami PD-1/L1 w zakresie mediany czasu do rozpoczęcia 3. linii leczenia lub zgonu, mediany OS oraz mediany PFS. W opinii wzięto pod uwagę również fakt, że w najnowszych wytycznych klinicznych (NCCN 2020, EAU 2020) zaleca się stosowanie pembrolizumabu jako terapię preferowaną u chorych po niepowodzeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny tj. w II. linii leczenia urotelialnego raka nerki.
Opinia Rady Przejrzystości nr 9/2020 z dnia 20 stycznia 2020 r.  Opinia nr 7/2020 z dnia 22 stycznia 2020 r. AOTMiT	Rak urotelialny pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD-10: C67.9) w ramach RDTL	<b>Opinia:</b> Rada Przejrzystości <b>uznaje za zasadne</b> finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab), we wskazaniu: rak urotelialny pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD-10: C67.9). <b>Uzasadnienie opinii:</b> Stosowanie pembrolizumabu (PEM) wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia całkowitego. Wyniki najnowszej analizy cząstkowej wskazują na istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów uzyskujących ogólną odpowiedź na leczenie, w tym także uzyskujących odpowiedź całkowitą. Stosowanie pembrolizumabu skutkowało utrzymaniem dotychczasowej jakości życia, podczas gdy w grupie chemioterapii obserwowano znaczące jej pogorszenie.	<b>Opinia:</b> Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji <b>opiniuje pozytywnie zasadność finansowania</b> ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak urotelialny pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD-10: C67.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. <b>Uzasadnienie opinii:</b> Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują jako terapię pierwszego wyboru w ocenianym wskazaniu pembrolizumab. Wyniki odnalezionych badań wskazują na możliwe korzyści wynikające z zastosowania pembrolizumabu w ocenianym wskazaniu. W badaniu obejmującym pacjentów z progresją lub nawrotem choroby po leczeniu chemioterapią mediana przeżycia całkowitego wynosiła 10,3 miesiąca. W badaniach obejmujących populację pacjentów, u których nie można było zastosować chemioterapii lub nie określono wcześniejszego leczenia mediana PFS wynosiła ok. 2 miesiące.

Tab. 24 Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące leczenia raka urotelialnego preparatami innymi niż pembrolizumab (Keytruda®)

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
Awelumab (Bavencio®)			



<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 12/2022 z dnia 31 stycznia 2022 r.</p> <p>Rekomendacja nr 12/2022 z dnia 4 lutego 2022 r.</p>	<p>Rak urotelialny (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)</p>	<p><b>Stanowisko:</b> Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Bavencio (awelumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, w ramach programu lekowego „Leczenie raka urotelialnego awelumabem (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie. Rada Przejrzystości uważa, że koszt leku powinien być obniżony do co najmniej takiego poziomu, aby prawdopodobieństwo efektywności kosztowej w analizie probabilistycznej zbliżyło się do [fragment zazółcony]</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> W odnalezionym badaniu JAVLIN Bladder 100 wykazano istotnie statystycznie dłuższe przeżycie wolne od progresji w grupie stosującej AWE+BSC względem grupy BSC w każdej z ocenianych subpopulacji. Obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR) w grupie AWE+BSC zaobserwowano u 9,7% pacjentów, natomiast w grupie BSC u 1,4% pacjentów, a wykazana różnica była istotna statycznie na korzyść AWE+BSC. W grupie AWE+BSC odnotowano również istotnie statystycznie większe prawdopodobieństwo wystąpienia całkowitej odpowiedzi, częściowej odpowiedzi oraz niecałkowitej odpowiedzi lub choroby bez progresji. Wyniki wskazują także na niższe prawdopodobieństwo wystąpienia progresji choroby w grupie stosującej AWE+BSC względem BSC.</p>	<p><b>Rekomendacja:</b> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Bavencio, Avelumabum, we wskazaniu do stosowania w ramach programu lekowego „Leczenie raka urotelialnego awelumabem (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)”)”, z poziomem odpłatności dla pacjenta - bezpłatnie, [fragment zazółcony] na dotychczas zaproponowanych warunkach finansowych.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> W ramach analizy klinicznej przedstawiono wyniki niezaślepionego badania klinicznego z randomizacją JAVELIN Bladder 100, w którym skuteczność awelumabu stosowanego z najlepszym leczeniem wspomagającym (AWE+BSC) była porównywana ze stosowaniem samego BSC. W ramieniu interwencji zaobserwowano wyższą medianę przeżycia całkowitego (OS) o 7,1 miesiąca względem komparatora (21,4 vs 14,3 miesiąca). Odnotowano również różnice w ocenie przeżycia wolnego od progresji (PFS, ang. progressionfree survival). Mediana PFS, w populacji ITT w ocenie przez zaślepioną, niezależną komisję w ramieniu AWE+BSC była wyższa o 1,7 miesiąca niż w ramieniu BSC. W subpopulacji z dodatnim statusem PD-L1 w ramieniu AWE+BSC mediana PFS wyniosła 5,7 vs 2,1 miesiąca w ramieniu BSC 2,1. W analizie subpopulacji z ujemnym statusem PD-L1 mediany PFS wyniosły odpowiednio 3,0 miesiąca i 1,9 miesiąca. Należy jednak wskazać, że w porównaniu AWE+BSC względem BSC zaobserwowano istotnie statystycznie częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych (AEs), w tym AEs ogółem (98% vs 78%) oraz AEs w stopniu nasilenia <math>\geq 3</math> (47% vs 25%).</p>
<b>Niwolumab (Opdivo®)</b>			
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 60/2023 z dnia 5 czerwca 2023 r.</p> <p>Rekomendacja nr 61/2023 z dnia 12 czerwca 2023 r.</p>	<p>Rak urotelialny naciekający mięśniówkę (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)</p>	<p><b>Stanowisko:</b> Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego B.141 „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> W ramach analizy włączono 1 badanie RCT CheckMate 274, w którym wykazano istotnie statystycznie niższe ryzyko nawrotu choroby (o 45%) w grupie NIVO w porównaniu z PLC. Odsetek osób, które przeżyły i były wolne od choroby po 6</p>	<p><b>Stanowisko:</b> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) w istniejącej grupie limitowej i wydawanie go bezpłatnie w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)”, pod warunkiem ograniczenia wskazania do populacji pacjentów ze stopniem zaawansowania ypT2-ypT4a lub ypN+, u których zastosowano neoadjuwantową chemioterapię opartą na cisplatynie, weryfikacji efektywności praktycznej oraz pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka i zabezpieczenia całkowitego wpływu na budżet płatnika.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b></p>



		m-ch, wynosił 74,5% w grupie NIVO i 55,7% w grupie PLC, natomiast po 12 m-ch odsetek ten wyniósł odpowiednio: 67% oraz 46%.	Biorąc pod uwagę wyniki analizy klinicznej można stwierdzić, że stosowanie niwolumabu w uzupełniającym leczeniu raka urotelialnego, w subpopulacji z PD-L1 $\geq$ 1%, jest skuteczniejsze niż placebo w zakresie ryzyka nawrotu choroby (HR=0,53 [95%CI: 0,38; 0,75], p<0,05). Analiza kliniczna opiera się na jednym badaniu randomizowanym CheckMate 274, którego czas okresu obserwacji w momencie odcięcia danych nie był wystarczający do uzyskania dojrzałych wyników dotyczących wpływu niwolumabu na przeżycie całkowite. W odniesieniu do oceny bezpieczeństwa leczenie niwolumabem wiązało się z istotnie wyższą częstością występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (ogółem i stopnia $\geq$ 3 związanych z leczeniem). W związku z niepewnym efektem zdrowotnym zasadnym jest zawężenie populacji docelowej.
Opinia Rady Przejrzystości nr 203/2020 z dnia 24 sierpnia 2020 r.  Opinia nr 98/2020 z dnia 26 sierpnia 2020 r.	Rak urotelialny pęcherza moczowego (ICD-10:C67)	<b>Stanowisko:</b> Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych leku Opdivo (niwolumab), we wskazaniu: rak urotelialny pęcherza moczowego (ICD-10:c67) <b>Uzasadnienie:</b> Efektywność kliniczna i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii oraz aktywnych komparatorów zostały przeanalizowane na podstawie dwóch opracowań wtórnych: Tafuri 2020 i Zhang 2020. Mediana przeżycia całkowitego w grupie stosującej niwolumab wynosiła od 8,7 do 9,7 miesiąca, w grupie stosującej pembrolizumab od 10,3 do 13 miesięcy oraz w grupie stosującej atezolizumab od 7,9 do 15,9 miesiąca. W przypadku mediany przeżycia wolnego od progresji w grupie niwolumabu, pembrolizumabu oraz atezolizumabu raportowano odpowiednio następujące wyniki (w zależności od publikacji): 2,0*2,8; 2,0-2,1; 2,1-2,7 miesiąca. Odsetek całkowitej odpowiedzi na leczenie w poszczególnych grupach interwencyjnych wynosił 19,6-24,4 (niwolumab), 21,1-26,0% (pembrolizumab) oraz 13,4-26,2 (atezolizumab). Ponadto zdaniem CHMP, relacja korzyści do ryzyka stosowania niwolumabu w monoterapii w terapii lokalnie zaawansowanego, nieoperacyjnego lub przerzutowego raka urotelialnego, u dorosłych pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapii opartej na pochodnych platyny jest pozytywna.	<b>Stanowisko:</b> Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak urotelialny pęcherza moczowego (ICD-10:C67), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. <b>Uzasadnienie:</b> Wyniki przeglądów systematycznych wskazują na podobną efektywność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz aktywnych komparatorów (pembrolizumab, atezolizumab). Wyniki badań włączonych do opracowań Tafuri 2020 oraz Zhang 2020 wskazują, że pacjenci stosujący niwolumab osiągają przeżycie całkowite wynoszące od 8,7 do 9,7 miesiąca (mediana). Mediana przeżycia bez progresji choroby wyniosła w badaniach dla niwolumabu od 2,0-2,8 miesiąca. Populacja włączona do badań była szersza niż wnioskowana i uwzględniała pacjentów z nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, u których doszło do postępu choroby po poprzedniej chemioterapii opartej na pochodnych platyny, nie podano jednak informacji jaki odsetek pacjentów stanowili pacjenci z urotelialnym BC.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 32/2018 z dnia 9 kwietnia 2018 r.	Nieoperacyjny rak urotelialny	<b>Stanowisko:</b>	<b>Stanowisko:</b> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Opdivo w ramach programu lekowego: „Leczenie



<p>Rekomendacja nr 31/2018 z dnia 11 kwietnia 2018r.</p>	<p>miejscowo zaawansowany lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii zawierającej pochodne platyny</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii zawierającej pochodne platyny, w ramach program lekowego.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b></p> <p>Produkt leczniczy Opdivo (niwolumab) jest zarejestrowany we wskazaniu leczenia raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy wcześniej leczeni byli terapią opartą na pochodnych platyny.</p>	<p>raka urotelialnego z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10: C65, C66, C67, C68)”.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b></p> <p>W ramach analizy skuteczności klinicznej niwolumabu przedstawiono wyniki porównania pośredniego względem paklitakselu (komparator główny) wykorzystując model regresji, co wpływa na wiarygodność wyników i możliwość ich przełożenia na praktykę kliniczną. Do porównania pośredniego włączono badania jednoramienne, przedstawiając wyniki dla 3 miesięcznych okresów. Różnica mediany przeżycia całkowitego wynosiła natomiast 1,5-1,7 miesiąca. Natomiast w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby różnica mediany tego okresu pomiędzy technologiami wynosiła 1,3-2,1 miesiąca. Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że wnioskowana technologia jest droższa i skuteczniejsza niż paklitaksel. Niemniej jednak należy mieć na uwadze, że modelowanie dotyczące użyteczności stanów zdrowia oparte było o wyniki analizy klinicznej, która charakteryzowała się licznymi ograniczeniami. Ponadto podkreślić należy, iż niezależnie od uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka technologia nie była efektywna kosztowo. Zgodnie z analizą wpływu na budżet, objęcie refundacją wnioskowanej technologii wiązać się będzie z dodatkowym obciążeniem budżetu płatnika publicznego. Biorąc pod uwagę ograniczone możliwości wnioskowania w zakresie analizy klinicznej, niewielką różnicę mediany czasu przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji pomiędzy grupami, a także wysokie koszty stosowania niwolumabu w opinii Prezesa Agencji objęcie refundacją wnioskowanego produktu nie znajduje uzasadnienia.</p>
--	--	---	--

### 3.2.6 Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie finansowane ze środków publicznych w leczeniu raka urotelialnego (ICD-10: C65, C66, C67, C68) jest 10 substancji czynnych (Obwieszczenie MZ).

W Polsce ramach katalogu C (leki stosowane w chemioterapii), we wskazaniu nowotwór złośliwy gruczołu krokowego (ICD-10: C61), nowotwór złośliwy miedniczki nerkowej (ICD-10: C65), nowotwór złośliwy moczowodu (ICD-10: C66), nowotwór złośliwy pęcherza moczowego (ICD-10: C67), nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych narządów układu moczowego (ICD-10: C68), z poziomem odpłatności bezpłatnie, obecnie refundowane są następujące substancje czynne:

- karboplatyna,
- cisplatyna,
- cyklofosfamid,
- dakarbazyna,
- doksorubicyna,
- etopozyd,
- gemcytabina,
- ifosfamid (z wyjątkiem raka gruczołu krokowego),
- winkrystyna,
- winorelbina,
- temozolomid (bez raka gruczołu krokowego),
- irynotekan (wyłącznie dla ICD-10: C67 - rak pęcherza moczowego),
- metotreksat (wyłącznie dla ICD-10: C66 - nowotwór złośliwy moczowodu oraz ICD-10: C67 - rak pęcherza moczowego),
- paklitaksel (wyłącznie dla ICD-10: C67 - pęcherz moczowy),
- octan abirateronu (wyłącznie dla ICD-10: C61 - gruczoł krokowy),
- bikalutamid (wyłącznie dla ICD-10: C61 - gruczoł krokowy),
- docetaksel (wyłącznie dla ICD-10: C61 - gruczoł krokowy),

Dodatkowo od listopada 2022 roku istnieje program lekowy B.141.FM „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)”. W programie lekowym finansuje się leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym substancjami:

- awelumab, który stosowany jest w pierwszej linii jako leczenie podtrzymujące pierwszego rzutu raka urotelialnego w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia u pacjentów, u których nie doszło do progresji choroby podczas stosowania chemioterapii paliatywnej opartej na pochodnych platyny;



- niwolumab, stosowany w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza  $\geq 1\%$  i z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej cystektomii z cechą R0;
- enfortumab vedotyny, stosowany w monoterapii, w drugiej lub trzeciej linii leczenia, raka urotelialnego w stadium miejscowego zaawansowania - poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia u pacjentów, u których doszło do progresji choroby podczas lub po uprzedniej terapii opartej o chemioterapię pochodnymi platyny i inhibitor receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) lub inhibitor ligandu programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1).

Docetaksel jest opcją nier refundowaną w analizowanym wskazaniu w ramach katalogu chemioterapii, jest finansowany w ramach świadczeń szpitalnych finansowanych w ramach JGP (AWA Nivolumab®, Statystyki NFZ)

Poszczególne preparaty refundowane w leczeniu raka urotelialnego przedstawiono w Tab. 34 (refundacja w ramach chemioterapii) oraz w Tab. 40 (refundacja w ramach programu lekowego).

## 4 Komparator

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku technologii opcjonalnej - z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu (Rozporządzenie MZ 2021).

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

### 4.1 Uzasadnienie wyboru komparatora

Rozważanym wskazaniem refundacyjnym pembrolizumabu (Keytruda®) jest stosowanie w monoterapii w drugiej linii leczenia raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub z przerzutami u osób dorosłych, u których doszło do progresji choroby podczas lub po uprzedniej chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

#### Wytyczne kliniczne

Odnalezione rekomendacje i wytyczne kliniczne są spójne - zalecają stosowanie pembrolizumabu u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, u których wystąpiła progresja po chemioterapii opartej na pochodnych platyny, jako leczenie zalecane lub preferowane (AHS 2024, EAU 2024, NCCN 2024, PTOK 2022, PTOK 2024, ESMO 2024).

Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej zaleca, aby u chorych na zaawansowanego raka urotelialnego po niepowodzeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny oraz immunoterapii zastosować enfortumab wedotyny, natomiast u pacjentów, u których nie ma możliwości zastosowania immunoterapii ani enfortumabu wedotyny, rozważyć stosowanie chemioterapii opartej o **paklitaksel, docetaksel lub winfluninę** (poziom zaleceń I, B - interwencje z tym poziomem zaleceń są uznawane za skuteczne i wiarygodne na podstawie solidnych badań. Lekarze mogą z dużą pewnością stosować te interwencje, jednak powinni być świadomi, że korzyści kliniczne mogą być umiarkowane. Tego rodzaju interwencje są stosowane zazwyczaj wtedy, gdy są najlepszą dostępną opcją), lub **schematy skojarzone paklitaksel+gemcytabina, paklitaksel+karboplatyna** (poziom zaleceń II, B oznaczający, że leczenie lub interwencja jest ogólnie zalecane, ale powinna być stosowana z pewną ostrożnością. Lekarze powinni brać pod uwagę inne czynniki, takie jak specyfika pacjenta, potencjalne korzyści i ryzyka oraz inne dostępne opcje leczenia. **W przypadku gdy nie ma dostępnych lepszych opcji lub gdy inne metody są niewłaściwe, ten rodzaj interwencji może być zastosowany**).

W najnowszych wytycznych klinicznych na 2024 rok opublikowanych przez *National Comprehensive Cancer Network* preferowaną terapią systemową drugiej linii w leczeniu choroby miejscowo zaawansowanej lub z przerzutami (stadium IV) po chemioterapii opartej na pochodnych platyny lub innej jest pembrolizumab. Innymi schematami zalecanymi przez NCCN



jest **paklitaksel lub docetaksel lub gemcytabina lub enfortumab wedotyny** (kategoria 2B - przy czym należy podkreślić szerszą rejestrację enfortumabu wedotyny w FDA niż w EMA).

Ponadto wytyczne EAU z 2023 r. prócz pembrolizumabu wymieniają **winfluninę** a wytyczne ESMO z 2024 roku wymieniają jako możliwy do zastosowania **atezolizumab**.

### Rekomendacje agencji HTA

Do 2024 roku sześć agencji HTA oraz instytucji ochrony zdrowia opublikowało rekomendacje refundacyjne lub analizy dla pembrolizumabu (Keytruda®) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego po wcześniejszej chemioterapii zawierającej platynę. **CADTH 2018, HAS 2018, NCPE 2019 oraz SMC 2018** oparty swoje rekomendacje na dowodach klinicznych potwierdzających skuteczność pembrolizumabu w wydłużaniu przeżycia całkowitego w porównaniu do chemioterapii (**docetakselem, paklitakselem, winfluniną**). NICE nie zarekomendowało pembrolizumabu dla tej wskazanej sytuacji, wskazując na **docetaksel lub paklitaksel** jako preferowane opcje, choć badania kliniczne potwierdzają znaczącą korzyść z zastosowania pembrolizumabu w prolongacji życia pacjentów.

Dodatkowo, w raporcie dotyczącym oceny enfortumabu wedotyny w ramach listy technologii o wysokim poziomie innowacyjności, AOTMiT uznała, że w II linii leczenia raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami (tj. po niepowodzeniu leczenia chemioterapia oparta o platyny i immunoterapią), opcję alternatywną dla ocenianej technologii w pierwszej kolejności stanowią **taksany lub winflunina**.

### Terapie kontrolne w badaniach klinicznych

W badaniu KEYNOTE-045 potwierdzono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w porównaniu do przyjętych grup kontrolnych, które stanowiły **paklitaksel, docetaksel oraz winflunina**.

Te komparatory stanowią wzorzec dla grup kontrolnych w badaniach nad innymi immunoterapiami i koniugatami stosowanymi obecnie w leczeniu raka urotelialnego. W badaniu ImVigor 211 terapia atezolizumabem oraz w badaniu EV-301 enfortumabem wedotyny porównywane były do grupy kontrolnej, która obejmowała **winfluninę, paklitaksel lub docetaksel**.

Agencje regulatorowe nie miały wątpliwości w momencie rejestracji ww. terapii co do poprawności wyboru zastosowanych terapii w grupach kontrolnych, tj. **taksanów lub winfluniny**.

### Terapie wymienione w wytycznych, rekomendacjach zagranicznych agencji HTA i refundowane w Polsce

Terapiami, które zostały jednocześnie wskazane (prócz preferowanego pembrolizumabu) przez polskie i zagraniczne wytyczne kliniczne, zostały wymienione w rekomendacjach agencji HTA i stanowiły terapie kontrolne w badaniach klinicznych leków stosowanych w przerzutowym raku urotelialnym są **paklitaksel, docetaksel i winflunina**.

Paklitaksel jest lekiem obecnie finansowanym ze środków publicznych w leczeniu nowotworu złośliwego pęcherza moczowego (ICD-10: C67) w ramach katalogu chemioterapii C47. Lek wydawany jest bezpłatnie.



Docetaksel jest opcją nierefundowaną w analizowanym wskazaniu w ramach katalogu chemioterapii, jest on jednak finansowany w ramach świadczeń szpitalnych finansowanych w ramach JGP (AWA Nivolumab®, Statystyki NFZ).

Winflunina nie jest refundowana w Polsce w rozważanym wskazaniu.

Według dostępnych danych, gemcytabina (wymieniona jedynie w wytycznych NCCN) jest finansowana publicznie jako część katalogu C leków refundowanych dla określonej grupy pacjentów. Jednakże po przeprowadzeniu przeglądu głównych baz medycznych, który miał na celu ocenę dostępności naukowych dowodów, stwierdzono brak randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo gemcytabiny - nie odnaleziono żadnych badań z grupą kontrolną. Nie odnaleziono dowodów naukowych bezpośrednio porównujących leczenie pembrolizumabem oraz gemcytabiną, ponadto nie odnaleziono dowodów naukowych umożliwiających wiarygodne porównanie z pembrolizumabem, wynika to ze znaczącej heterogeniczności badań. Dodatkowo gemcytabina jest lekiem stosowanym w raku urotelialnym miedniczki nerkowej i moczowodów off-label, co niesie za sobą znaczące ryzyko związane z bezpieczeństwem i skutecznością jej stosowania. W przypadku raka urotelialnego istnieją zatwierdzone terapie, które powinny być priorytetowo stosowane, a gemcytabina stosowana poza wskazaniem rejestracyjnym może być rozważana tylko w wyjątkowych przypadkach, gdzie inne opcje leczenia są wyczerpane i istnieje solidne uzasadnienie kliniczne.

Dodatkowo należy zauważyć, że w przypadku przerzutowego raka urotelialnego wywodzącego się z dróg moczowych efektywnym postępowaniem w pierwszej linii jest zastosowanie paliatywnego leczenia systemowego opartego o schematy czterolekowy (złożony z cisplatyny, metotreksatu, winblastyny i doksorubicyny – M-VAC) oraz dwulekowy złożony z cisplatyny i gemcytabiny (program GC, PTOK 2022). Oznacza to, że gemcytabina w jednym ze schematów (GC) jest już składnikiem chemioterapii pierwszoliniowej opartej o platyny a progresja w trakcie lub po zastosowaniu tego schematu świadczyć może o jego nieskuteczności, stąd niezasadne wydaje się powtarzanie gemcytabiny w monoterapii jako kolejnej linii leczenia, jeżeli już raz okazała się być nieskuteczna.

Z tych powodów można uznać, że skuteczność tego leku nie została udowodniona, dlatego nie może on być użyty jako komparator w ocenie innych interwencji medycznych. W świetle tych argumentów, gemcytabina nie będzie brana pod uwagę jako komparator w niniejszej analizie HTA.

## Komparatory

Niniejsza analiza na podstawie dostępnych danych na temat aktualnej praktyki klinicznej wykazała, że do najczęściej stosowanych opcji terapeutycznych w Polsce należy **paklitaksel oraz docetaksel**. Wyniki wstępnej analizy klinicznej wskazują na istnienie randomizowanych badań klinicznych porównujących w sposób bezpośredni ocenianą interwencję z paklitaksellem, docetakselem i winfluniną. **Winfluniny nie uwzględniono w analizie, ze względu na brak refundacji. Mając na uwadze powyższe argumenty paklitaksel oraz docetaksel zostały uznane za komparatory dla ocenianej interwencji w ramach analiz HTA.**

Zestawienie wybranych komparatorów wraz z uzasadnieniem przedstawiono w Tab. 25.



Tab. 25. Zestawienie wybranych komparatorów.

Komparator	Uzasadnienie
Paklitaksel	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opcja stosowana w aktualnej praktyce klinicznej,</li> <li>• Opcja rekomendowana przez wytyczne kliniczne,</li> <li>• Opcja finansowana ze środków publicznych w ramach katalogu C (chemioterapia),</li> <li>• Opcja uznana za terapię alternatywną przez agencje regulatorowe (EMA, FDA) i agencje HTA;</li> <li>• Dostępne dowody naukowe bezpośrednio porównujące paklitaksel z pembrolizumabem</li> </ul>
Docetaksel	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opcja stosowana w aktualnej praktyce klinicznej,</li> <li>• Opcja rekomendowana przez wytyczne kliniczne,</li> <li>• Opcja uznana za terapię alternatywną przez agencje regulatorowe (EMA, FDA) i agencje HTA;</li> <li>• Opcja finansowana ze środków publicznych w ramach JGP,</li> <li>• Dostępne dowody naukowe bezpośrednio porównujące paklitaksel z pembrolizumabem</li> </ul>

## 4.2 Charakterystyka komparatora

### 4.2.1 Paklitaksel

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące paklitakselu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Paclitaxelum Accord®, ChPL Paclitaxelum Ebewe® oraz ChPL Paclitaxelum Kabi®). W Tab. 26, Tab. 27 oraz Tab. 28 podsumowano charakterystyki ocenianych produktów leczniczych.

Tab. 26 Charakterystyka komparatora ocenianej technologii we wskazaniu rak urotelialny (ChPL Paclitaxelum Accord®)

Nazwa handlowa, postać i dawka leku	Paclitaxelum Accord, 6 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Substancja czynna	Paklitaksel
Kod ATC i nazwa grupy	L01CD01, leki przeciwnowotworowe (taksany)
Dawkowanie paklitakselu	Produkt leczniczy Paclitaxelum Accord powinien być stosowany wyłącznie pod nadzorem wykwalifikowanego onkologa w ośrodkach wyspecjalizowanych w podawaniu środków cytotoksycznych. Przed podaniem produktu leczniczego Paclitaxelum Accord, 6 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, u wszystkich pacjentów należy zastosować premedykację składającą się z kortykosteroidów, leków przeciwhistaminowych i antagonistów receptorów H2.
Droga podania	Dożylnie
Mechanizm działania	Paklitaksel jest lekiem o działaniu antagonistycznym wobec mikrotubuli, który sprzyja powstawaniu mikrotubuli z dimerów tubuliny i stabilizuje mikrotubule przez zapobieganie depolimeryzacji. Stabilizacja powoduje zahamowanie prawidłowej, dynamicznej reorganizacji siatki mikrotubuli, która jest niezbędna dla podstawowych czynności komórek związanych z podziałem mitotycznym i interfazą. Ponadto, paklitaksel powoduje powstawanie nieprawidłowych agregatów lub pęczków mikrotubuli w trakcie cyklu komórkowego oraz wielu gwiazd mikrotubularnych w trakcie mitozy.
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	24.02.2011, data przedłużenia pozwolenia 20.06.2016
Podmiot odpowiedzialny	Accord Healthcare Polska Sp. z o.o

Tab. 27 Charakterystyka komparatora ocenianej technologii we wskazaniu rak urotelialny (ChPL Paclitaxelum Ebewe®)

Nazwa handlowa, postać i dawka leku	Paclitaxelum Ebewe, 6 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Substancja czynna	Paklitaksel
Kod ATC i nazwa grupy	L01CD01, leki przeciwnowotworowe (taksany)
Dawkowanie paklitakselu	Produkt leczniczy Paclitaxelum Accord powinien być stosowany wyłącznie pod nadzorem wykwalifikowanego onkologa w ośrodkach wyspecjalizowanych w podawaniu środków cytotoksycznych. Przed podaniem produktu leczniczego Paclitaxelum Accord, 6 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, u wszystkich pacjentów należy zastosować premedykację składającą się z kortykosteroidów, leków przeciwhistaminowych i antagonistów receptorów H2.
Droga podania	Dożylnie
Mechanizm działania	Paklitaksel jest lekiem o działaniu antagonistycznym wobec mikrotubuli, który sprzyja powstawaniu mikrotubuli z dimerów tubuliny i stabilizuje mikrotubule przez zapobieganie depolimeryzacji. Stabilizacja powoduje zahamowanie prawidłowej, dynamicznej reorganizacji siatki mikrotubuli, która jest niezbędna dla podstawowych czynności komórek związanych z podziałem mitotycznym i interfazą. Ponadto, paklitaksel powoduje powstawanie nieprawidłowych agregatów lub pęczków mikrotubuli w trakcie cyklu komórkowego oraz wielu gwiazd mikrotubularnych w trakcie mitozy.
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	17.01.2007
Podmiot odpowiedzialny	EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG

Tab. 28 Charakterystyka komparatora ocenianej technologii we wskazaniu rak urotelialny (ChPL Paclitaxelum Kabi®)

Nazwa handlowa, postać i dawka leku	Paclitaxelum Kabi, 6 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Substancja czynna	Paklitaksel
Kod ATC i nazwa grupy	L01CD01, leki przeciwnowotworowe (Alkaloidy roślinne i inne produkty naturalne, taksoidy)
Dawkowanie paklitakselu	Produkt leczniczy Paclitaxelum Accord powinien być stosowany wyłącznie pod nadzorem wykwalifikowanego onkologa w ośrodkach wyspecjalizowanych w podawaniu środków cytotoksycznych. Przed podaniem produktu leczniczego Paclitaxelum Accord, 6 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, u wszystkich pacjentów należy zastosować premedykację składającą się z kortykosteroidów, leków przeciwhistaminowych i antagonistów receptorów H2.
Droga podania	Dożylnie
Mechanizm działania	Paklitaksel jest lekiem o działaniu antagonistycznym wobec mikrotubuli, który sprzyja powstawaniu mikrotubuli z dimerów tubuliny i stabilizuje mikrotubule przez zapobieganie depolimeryzacji. Stabilizacja powoduje zahamowanie prawidłowej, dynamicznej reorganizacji siatki mikrotubuli, która jest niezbędna dla podstawowych czynności komórek związanych z podziałem mitotycznym i interfazą. Ponadto, paklitaksel powoduje powstawanie nieprawidłowych agregatów lub pęczków mikrotubuli w trakcie cyklu komórkowego oraz wielu gwiazd mikrotubularnych w trakcie mitozy.
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	07.06.2011, data ostatniego przedłużenia pozwolenia 16.04.2018
Podmiot odpowiedzialny	Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.



### 4.2.1.1 Zarejestrowane wskazania

#### Rak jajnika

W chemioterapii pierwszego rzutu raka jajnika, paklitaksel jest wskazany w leczeniu skojarzonym z cisplatyną pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika lub resztkowym nowotworem (> 1 cm), po wcześniejszej laparotomii.

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

#### Rak piersi

W leczeniu uzupełniającym, paklitaksel jest wskazany w leczeniu pacjentek z rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych po leczeniu antracykliną i cyklofosfamidem (AC). Należy rozważyć zastosowanie leczenia uzupełniającego produktem leczniczym Paclitaxelum Accord jako alternatywę do przedłużonego podawania leczenia skojarzonego antracykliną i cyklofosfamidem (AC).

Produkt leczniczy Paclitaxelum Accord jest wskazany do stosowania jako leczenie wstępne raka piersi w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zarówno w skojarzeniu z antracyklinami u pacjentek, u których można zastosować leczenie antracyklinami, jak w skojarzeniu z trastuzumabem u pacjentek ze zwiększoną ekspresją receptora HER-2 (receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2) na poziomie 3+ oznaczonym metodą immunohistochemiczną, u których leczenie antracykliną nie jest odpowiednie.

Produkt leczniczy Paclitaxelum Accord jest wskazany w monoterapii raka piersi z przerzutami u pacjentek, u których standardowe leczenie antracyklinami okazało się nieskuteczne lub u pacjentek, które nie kwalifikują się do tego rodzaju leczenia.

#### Zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca

Paklitaksel w leczeniu skojarzonym z cisplatyną jest wskazany w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuc u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego dającego szansę na wyleczenie i (lub) do radioterapii.

#### Mięsak Kaposiego w przebiegu AIDS

Paklitaksel wskazany jest w leczeniu pacjentów z zaawansowanym mięśniakiem Kaposiego w przebiegu AIDS, u których uprzednie leczenie liposomalnymi postaciami antracyklin okazało się nieskuteczne.

### 4.2.1.2 Działania niepożądane

W Tab. 29 podano częstość występowania działań niepożądanych, które występowały u pacjentów z przerzutami (812 pacjentów leczonych w badaniach klinicznych), po podaniu paklitakselu stosowanego w monoterapii, podawanego w 3-godzinnej infuzji oraz działania niepożądane z doświadczeń po wprowadzeniu do obrotu. Te ostatnie można powiązać ze stosowaniem paklitakselu niezależnie od schematu leczenia■

Częstość występowania działań niepożądanych, wymienionych poniżej, jest określona przy użyciu następującej konwencji: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy

o określonej częstotliwości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się znaczeniem.

Tab. 29 Częstość działań niepożądanych podczas leczenia Paklitakselum Accord®

Grupa układów i narządów	Częstość/Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często: zakażenia (głównie zakażenia dróg moczowych i górnych dróg oddechowych), zgłoszono przypadki kończące się zgonem Niezbyt często: wstrząs septyczny Rzadko*: posocznica, zapalenie otrzewnej, zapalenie płuc
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często: zahamowanie czynności szpiku, neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenia, krwawienie Rzadko*: gorączka neutropeniczna Bardzo rzadko*: ostra białaczka szpikowa, zespół mielodysplastyczny Nieznana: rozsiane krzepnięcie śródnacyniowe
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo często: łagodne reakcje nadwrażliwości (głównie nasilone uderzenia gorąca i wysypka) Niezbyt często: ciężkie reakcje nadwrażliwości wymagające leczenia (np. niedociśnienie tętnicze, obrzęk naczynioruchowy, zaburzenia oddychania, uogólniona pokrzywka, dreszcze, ból pleców, ból w klatce piersiowej, tachykardia, ból brzucha, obfite pocenie się i nadciśnienie) Rzadko*: reakcje anafilaktyczne Bardzo rzadko*: wstrząs anafilaktyczny Częstość nieznana*: skurcz oskrzeli
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo rzadko*: jadłowstręt Częstość nieznana*: zespół rozpadu guza
Zaburzenia psychiczne	Bardzo rzadko*: splątanie
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często: neurotoksyczność (głównie: neuropatia obwodowa**) Rzadko*: neuropatia ruchowa** (osłabienie w części dystalnej kończyn) Bardzo rzadko*: napady drgawek typu grand mal, neuropatia autonomiczna** (prowadząca do niedrożności porażennej jelit i hipotonii ortostatycznej), encefalopatia, napady drgawkowe, zawroty głowy, ataksja, ból głowy
Zaburzenia oka	Bardzo rzadko*: zaburzenia nerwu wzrokowego i (lub) widzenia (mroczki iskrzące), zwłaszcza u pacjentów leczonych dawkami leku większymi niż zalecane Częstość nieznana: obrzęk płamki, fotopsja, zmętnienie ciała szklistego
Zaburzenia ucha i błędnika	Bardzo rzadko*: utrata słuchu, ototoksyczność, szумы uszne, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Zaburzenia serca	Często: bradykardia Niezbyt często: zawał mięśnia sercowego, blok przedsionkowo-komorowy z omdleniem, kardiomiopatia, bezobjawowa tachykardia komorowa, tachykardia z rytmem bliźniaczym serca Rzadko*: niewydolność serca Bardzo rzadko*: migotanie przedsionków, tachykardia nadkomorowa
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często: niedociśnienie tętnicze Niezbyt często: zakrzepica, nadciśnienie tętnicze, zakrzepowe zapalenie żył Bardzo rzadko*: wstrząs Częstość nieznana*: zapalenie żyły
Zaburzenia układu oddechowego klatki piersiowej i śródpiersia	Rzadko*: niewydolność oddechowa, zator płucny, zwłóknienie płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc, duszność, naciek opłucnej Bardzo rzadko*: kaszel



Grupa układów i narządów	Częstość/Działanie niepożądane
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często: biegunka, wymioty, nudności, zapalenie błon śluzowych Rzadko*: niedrożność jelit, perforacja jelit, niedokrwienne zapalenie okrężnicy, zapalenie trzustki Bardzo rzadko*: zakrzepica krezki, rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego, zapalenie okrężnicy w przebiegu neutropenii (ang. neutropenic colitis), wodobrzusze, zapalenie przetyku, zaparcie
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo rzadko*: martwica wątroby, encefalopatia wątrobowa (w obu przypadkach zgłoszono przypadki zgonu)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często: łysienie Często: przemijające i łagodne zmiany paznokci i skóry Rzadko*: świąd, wysypka, rumień Bardzo rzadko*: zespół Stevensa i Johnsona, martwica naskórka, rumień wielopostaciowy, złuszczone zapalenie skóry, pokrzywka, oddzielanie się paznokci od łożyska (pacjenci w trakcie leczenia powinni stosować przeciwsłoneczny krem ochronny do rąk oraz stóp) Częstość nieznana*: twardzina skóry, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często: ból stawów i mięśni Częstość nieznana*: toczeń rumieniowaty układowy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często: reakcje w miejscu podania (w tym miejscowy obrzęk, ból, rumień, stwardnienie, w sporadycznych przypadkach wynaczynienie może prowadzić do zapalenia tkanki łącznej, zwłóknienia skóry i martwicy skóry) Rzadko*: gorączka, odwodnienie, osłabienie, obrzęki i złe samopoczucie
Badania diagnostyczne	Często: znaczne zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i fosfatazy zasadowej Niezbyt często: znaczne zwiększenie stężenia bilirubiny Rzadko*: zwiększenie stężenia kreatyniny

\*Zgodnie ze zgłoszeniami po wprowadzeniu produktu do obrotu

#### 4.2.1.3 Monitorowanie stosowania technologii

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

#### 4.2.1.4 Kompetencje personelu

Paklitaksel powinien być podawany wyłącznie pod nadzorem lekarza doświadczonego w prowadzeniu chemioterapii lekami przeciwnowotworowymi. Ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości, należy zapewnić dostęp do odpowiedniego sprzętu pomocniczego. Biorąc pod uwagę możliwość wynaczynienia, w trakcie wlewu należy uważnie obserwować miejsce wkłucia w celu szybkiego zidentyfikowania nacieku

## 4.2.2 Docetaksel

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące paklitakselu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Docetaxelum Accord® oraz ChPL Docetaxelum Ebewe®). W Tab. 30 i Tab. 31 podsumowano charakterystyki ocenianych produktów leczniczych.

Tab. 30 Charakterystyka komparatora ocenianej technologii we wskazaniu rak urotelialny (ChPL Docetaxelum Accord®)

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka leku</b>	Docetaxel Accord 20 mg/1 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; Docetaxel Accord 80 mg/4 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; Docetaxel Accord 160 mg/8 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.
<b>Substancja czynna</b>	Docetaksel
<b>Kod ATC i nazwa grupy</b>	L01CD02, cytostatyki, alkaloidy roślinne i inne związki pochodzenia naturalnego, taksany
<b>Dawkowanie paklitakselu</b>	Docetaksel należy stosować wyłącznie na oddziałach wyspecjalizowanych w podawaniu leków cytotoksycznych i należy go podawać tylko pod kontrolą lekarza mającego odpowiednie kwalifikacje do stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej. Zalecana dawka w przypadku raka piersi, niedrobnokomórkowego raka płuc, raka żołądka oraz raka głowy i szyi o ile nie ma przeciwwskazań, może być zastosowana premedykacja składająca się z doustnego kortykosteroidu, takiego jak deksametazon w dawce 16 mg/dobę (np. 8 mg dwa razy na dobę) przez 3 dni, zaczynając 1 dzień przed rozpoczęciem podawania docetakselu. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej, można profilaktycznie podać G-CSF. W przypadku raka gruczołu krokowego, jeśli równocześnie podawane są prednizon lub prednizolon, zalecanym schematem premedykacji jest doustnie podawany deksametazon w dawce 8 mg 12 godzin, 3 godziny i 1 godzinę przed wlewem docetakselu. Docetaksel podaje się w postaci jednogodzinnego wlewu, raz na trzy tygodnie.
<b>Droga podania</b>	Dożylnie
<b>Mechanizm działania</b>	Docetaksel jest lekiem przeciwnowotworowym, działającym poprzez pobudzenie łączenia tubuliny w trwałe mikrotubule i hamowanie ich rozpadu, co powoduje znaczne zmniejszenie ilości wolnej tubuliny. Łączenie docetakselu z mikrotubulami nie zmienia liczby protofilamentów. Wykazano in vitro, że docetaksel przerywa w komórkach sieć mikrotubularną, która jest niezbędna do czynności życiowych w komórce w fazie mitozy i interfazy.
<b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	22.05.2021
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Accord Healthcare Limited

Tab. 31 Charakterystyka komparatora ocenianej technologii we wskazaniu rak urotelialny (ChPL Docetaxelum Accord®)

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka leku</b>	Docetaxel-Ebewe, 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
<b>Substancja czynna</b>	Docetaksel
<b>Kod ATC i nazwa grupy</b>	L01CD02 taksany
<b>Dawkowanie paklitakselu</b>	Docetaksel należy stosować wyłącznie na oddziałach wyspecjalizowanych w podawaniu leków cytotoksycznych i należy go podawać tylko pod kontrolą



	<p>lekarza mającego odpowiednie kwalifikacje do stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej.</p> <p>Zalecana dawka w przypadku raka piersi, niedrobnokomórkowego raka płuc, raka żołądka oraz raka głowy i szyi, jeśli nie ma przeciwwskazań, może być zastosowana premedykacja składająca się z doustnego kortykosteroidu, takiego jak deksametazon w dawce 16 mg/dobę (np. 8 mg dwa razy na dobę) przez 3 dni, zaczynając na 1 dzień przed rozpoczęciem podawania produktu Docetaxel-Ebewe. W celu zmniejszenia ryzyka objawów toksyczności hematologicznej można profilaktycznie podać G-CSF. W przypadku raka gruczołu krokowego, jeśli równocześnie podawane są prednizon i prednizolon, zalecanym schematem premedykacji jest doustnie podawany deksametazon w dawce 8 mg na 12 godzin, 3 godziny i 1 godzinę przed infuzją produktu Docetaxel-Ebewe.</p> <p>Docetaxel-Ebewe podaje się w postaci jednogodzinnej infuzji raz na trzy tygodnie</p>
<b>Droga podania</b>	Dożylnie
<b>Mechanizm działania</b>	<p>Docetaksel jest lekiem przeciwnowotworowym, działającym przez pobudzenie łączenia tubuliny w trwałe mikrotubule i hamowanie ich rozpadu, co powoduje znaczne zmniejszenie ilości wolnej tubuliny. Łączenie docetakselu z mikrotubulami nie zmienia liczby protofilamentów. Wykazano in vitro, że docetaksel przerywa w komórkach sieć mikrotubularną, która jest niezbędna do czynności życiowych w komórce w fazie mitozy i interfazy. Wykazano in vitro w testach na klonogenność, że docetaksel działa cytotoksycznie na komórki różnych linii nowotworowych mysich i ludzkich, a także na komórki pochodzące ze świeżo usuniętych guzów nowotworowych u ludzi. Docetaksel osiąga duże stężenia wewnątrzkomórkowe i utrzymuje się w komórkach przez dłuższy czas. Dodatkowo wykazano, że docetaksel jest aktywny w wielu, ale nie we wszystkich liniach komórkowych charakteryzujących się nadmierną ekspresją p-glikoproteiny kodowanej przez gen oporności wielolekowej. In vivo aktywność docetakselu nie zależy od schematu podawania. Lek ma in vivo szerokie spektrum doświadczalnie stwierdzonej aktywności przeciwnowotworowej w zaawansowanych wszczepach linii nowotworów mysich bądź ludzkich.</p>
<b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	12.04.2010
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG

#### 4.2.2.1 Zarejestrowane wskazania

##### Rak piersi

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

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

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

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

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

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

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

#### Nierobnokomórkowy rak płuc

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

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

#### Rak gruczołu krokowego

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

#### Gruczolakorak żołądka

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

#### Rak głowy i szyi

Docetaxel Accord w połączeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem jest wskazany do leczenia indukcyjnego pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi

### **4.2.2.2 Działania niepożądane**

Następujące działania niepożądane są często obserwowane po stosowaniu docetakselu:

#### Zaburzenia układu immunologicznego

Reakcje nadwrażliwości występowały zwykle w kilka minut po rozpoczęciu podawania wlewu docetakselu i miały zwykle nasilenie niewielkie do umiarkowanego. Najczęściej opisywanymi objawami są: zaczerwienienie, wysypka ze świądem lub bez świądu, ucisk w klatce piersiowej, ból pleców, duszność i gorączka polekowa lub dreszcze. Ciężkie reakcje nadwrażliwości charakteryzują się niedociśnieniem i (lub) skurczem oskrzeli lub uogólnioną wysypką i (lub) rumieniem.

#### Zaburzenia układu nerwowego

Wystąpienie ciężkiej neurotoksyczności obwodowej powoduje konieczność zmniejszenia dawki leku. Objawy czuciowe o nasileniu łagodnym do umiarkowanego występowały pod postacią parestezji, dysestezji lub bólu włącznie z pieczeniem. Objawy neurologiczne typu zaburzeń ruchowych występowały głównie pod postacią osłabienia.



### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Obserwowano przemijające odczyny skórne, których nasilenie uznano jako niewielkie do umiarkowanego. Reakcje te charakteryzowały się rumieniem obejmującym miejscowe wykwyty skórne, głównie na stopach, dłoniach (w tym ciężki zespół dłoniowo-podeszwowy), jak również na ramionach, twarzy i klatce piersiowej; zmianom tym często towarzyszył świąd. Wykwity występowały zwykle w ciągu tygodnia po podaniu wlewu z docetakselem. Rzadziej występowały ciężkie objawy takie jak wykwyty z następującym po nich złuszczeniem, które w sporadycznych przypadkach prowadziły do przerwania lub zaprzestania leczenia docetakselem. Występowały ciężkie zmiany paznokci charakteryzujące się odbarwieniami lub przebarwieniami, czasem bólem oraz oddzielaniem się płytki paznokciowej od łożyska.

### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Reakcje w miejscu podania wlewu dożylnego miały zazwyczaj niewielkie nasilenie i występowały pod postacią przebarwień, zapalenia, zaczerwienienia lub wysuszenia skóry, zapalenia żyły lub wynaczynienia w miejscu podania i obrzęku żyły. Opisywano zatrzymanie płynów, w tym takie zdarzenia jak: obrzęki obwodowe, rzadziej wysięk opłucnowy, wysięk osierdziowy, wodobrzusze i przyrost masy ciała. Obrzęki obwodowe zwykle zaczynają się od kończyn dolnych i mogą uogólniać się, powodując zwiększenie masy ciała o 3 kg lub więcej. Ciężkość i nasilenie objawów zatrzymania płynów kumuluje się.

#### **4.2.2.3 Monitorowanie stosowania technologii**

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

#### **4.2.2.4 Kompetencje personelu**

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

## 5 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia (AOTMiT 2016).

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie klinicznej powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania alternatywnych opcji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Mając na uwadze powyższe wytyczne oraz dostępność danych klinicznych ocena skuteczności przeprowadzona zostanie w oparciu o następujące punkty końcowe:

- przeżycie ogólne (OS),
- przeżycie wolne od progresji (PFS),
- obiektywna odpowiedź na leczenie,
- bezpieczeństwo
- jakość życia.

Ocena bezpieczeństwa zostanie przeprowadzona na podstawie raportowanych w badaniach zdarzeń niepożądanych.

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



## 6 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy skuteczności klinicznej, zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) AOTMiT 2016 poszukiwano dowodów naukowych najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji (zgodnie z klasyfikacją przedstawioną w Tab. 32) oraz które uwzględniały punkty końcowe zdefiniowane w rozdziale 5. Natomiast do analizy skuteczności praktycznej oraz analizy bezpieczeństwa poszukiwano także dowodów z niższych poziomów wiarygodności, w tym pragmatycznych prób klinicznych z randomizacją, badań obserwacyjnych, badań opisowych, czy rejestrów pacjentów.

We wstępnym wyszukiwaniu zidentyfikowano:

- 1 randomizowane badanie kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym, u których zastosowano wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny (badanie KEYNOTE-045 opisane w 3 publikacjach: Bellmunt 2017, Fradet 2019 oraz Balar 2023).

Tab. 32 Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016.

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT)
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty paneli ekspertów.

## 7 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa pembrolizumabu (Keytruda®) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego w porównaniu do paklitakselu lub docetakselu.

Wnioskowane wskazanie dotyczy dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy wcześniej leczeni byli chemioterapią opartą na pochodnych platyny.

Refundacja pembrolizumabu do stosowania w II linii leczenia raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami pozwoliłaby na wypełnienie niezaspokojonej potrzeby medycznej związanej z terapią miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego. Istnienie tej potrzeby zostało wyrażone umieszczeniem pembrolizumabu w leczeniu raka urotelialnego na 5 miejscu na liście TOP TEN ONKO w 2024 roku - liście dziesięciu priorytetowych do objęcia refundacją leków według onkologów w leczeniu nowotworów litych, które jeszcze nie są objęte refundacją w Polsce.

Immunoterapia z wykorzystaniem inhibitorów PD-L1 stanowi nowe podejście terapeutyczne w leczeniu raka urotelialnego z uwagi na mechanizm działania polegający na reaktywacji immunologicznego mikrośrodowiska guza.

Preparat Keytruda® (pembrolizumab) w wyniku pozytywnej decyzji refundacyjnej byłby dostępny w ramach istniejącego programu lekowego B.141.FM „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)”, stanowiąc alternatywę dla suboptymalnej chemioterapii opartej o taksany.

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

Tab. 33. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny
Interwencja (I)	Keytruda® (pembrolizumab), stosowane zgodnie z ChPL
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• paklitaksel,</li> <li>• docetaksel.</li> </ul>
Efekty zdrowotne (O)	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite (OS),</li> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby (PFS),</li> <li>• odpowiedź na leczenie</li> </ul> Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane,</li> <li>• poważne zdarzenia niepożądane.</li> </ul>
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania pierwotne,</li> <li>• badania wtórne.</li> </ul>



## 8 Aneks

### 8.1 Leki refundowane w ramach katalogu chemioterapii w nowotworach złośliwych układu moczowego (ICD-10: C65, C66, C67, C68)

Tab. 34 Leki refundowane w ramach katalogu chemioterapii w nowotworze złośliwym gruczołu krokowego (ICD-10: C61).

Lek	Produkt leczniczy	Poziom odpłatności
Bikalutamid	Bicalutamide Accord <sup>®</sup> , Binabic <sup>®</sup>	bezpłatny
Cisplatyna	Cisplatin-Ebewe <sup>®</sup> , Cisplatinum-Accord <sup>®</sup>	bezpłatny
Cyklofosfamid	Endoxan <sup>®</sup>	bezpłatny
Dekarbazylna	Detimedac <sup>®</sup>	bezpłatny
Docetaksel	Docetaxel-Ebewe <sup>®</sup> , Docetaxel Accord <sup>®</sup>	bezpłatny
Doksorubicyna	Caelyx peagylated liposomal <sup>®</sup> , Doxorubicinum-Accord <sup>®</sup> , Myocet liposomal <sup>®</sup>	bezpłatny
Etopozyd	Etoposid Ebewe <sup>®</sup> , Etopozyd Accord <sup>®</sup>	bezpłatny
Gemcytabina	Gemcytabinum Accord <sup>®</sup> , Gemsol <sup>®</sup>	bezpłatny
Ifosfamid	Holoxan <sup>®</sup>	bezpłatny
Karboplatyna	Carbomedac <sup>®</sup> , Carbomedac-Ebewe <sup>®</sup> , Carboplatin-Ebewe <sup>®</sup> , Carboplatin-Accord <sup>®</sup> , Carboplatin-Pfizer <sup>®</sup>	bezpłatny
Octan Abirateronu	Abiral <sup>®</sup> , Abiraterone Accord <sup>®</sup> , Abiraterone G.L. Pharma <sup>®</sup> , Abiraterone Glenmark <sup>®</sup> , Abiraterone Krka <sup>®</sup> , Abiraterone Pharmascience <sup>®</sup> , Abiraterone Richter <sup>®</sup> , Abiraterone Sandoz <sup>®</sup> , Abiraterone STADA <sup>®</sup> , Abiraterone Bipharm <sup>®</sup>	bezpłatny
Temozolamid	Temozolomide Accord <sup>®</sup> , Temozolide Glenmark <sup>®</sup> , Temozolide Sun <sup>®</sup>	bezpłatny
Winkrystna	Vincristine Teva <sup>®</sup>	bezpłatny
Winorelbina	Navelbine <sup>®</sup> , Navirel <sup>®</sup> , Neocitec <sup>®</sup> , Vinorelbine Accord, Vinorelbine Alvogen <sup>®</sup> /Vinorelbine Zentiva <sup>®</sup>	bezpłatny

Tab. 35 Leki refundowane w ramach katalogu chemioterapii w nowotworze złośliwym miedniczki nerkowej (ICD-10: C65).

Lek	Produkt leczniczy	Poziom odpłatności
Cisplatyna	Cisplatin-Ebewe <sup>®</sup> , Cisplatinum-Accord <sup>®</sup>	bezpłatny
Cyklofosfamid	Endoxan <sup>®</sup>	bezpłatny
Dekarbazylna	Detimedac <sup>®</sup>	bezpłatny
Doksorubicyna	Caelyx peagylated liposomal <sup>®</sup> , Doxorubicinum-Accord <sup>®</sup> , Myocet liposomal <sup>®</sup>	bezpłatny
Etopozyd	Etoposid Ebewe <sup>®</sup> , Etopozyd Accord <sup>®</sup>	bezpłatny
Gemcytabina	Gemcytabinum Accord <sup>®</sup> , Gemsol <sup>®</sup>	bezpłatny
Ifosfamid	Holoxan <sup>®</sup>	bezpłatny
Karboplatyna	Carbomedac <sup>®</sup> , Carbomedac-Ebewe <sup>®</sup> , Carboplatin-Ebewe <sup>®</sup> , Carboplatin-Accord <sup>®</sup> , Carboplatin-Pfizer <sup>®</sup>	bezpłatny
Temozolamid	Temozolomide Accord <sup>®</sup> , Temozolide Glenmark <sup>®</sup> , Temozolide Sun <sup>®</sup>	bezpłatny
Winkrystna	Vincristine Teva <sup>®</sup>	bezpłatny

Winorelbina	Navelbine <sup>®</sup> , Navirel <sup>®</sup> , Neocitec <sup>®</sup> , Vinorelbine Accord, Vinorelbine Alvogen <sup>®</sup> /Vinorelbine Zentiva <sup>®</sup>	bezpłatny
-------------	--	-----------

**Tab. 3637** Leki refundowane w ramach katalogu chemioterapii w nowotworze złośliwym moczowodu (ICD-10: C66).

Lek	Produkt leczniczy	Poziom odpłatności
Cisplatyna	Cisplatin-Ebewe <sup>®</sup> , Cisplatinum-Accord <sup>®</sup>	bezpłatny
Cyklofosfamid	Endoxan <sup>®</sup>	bezpłatny
Dekarbazylna	Detimedac <sup>®</sup>	bezpłatny
Doksorubicyna	Caelyx peagylated liposomal <sup>®</sup> , Doxorubicinum-Accord <sup>®</sup> , Myocet liposomal <sup>®</sup>	bezpłatny
Etopozyd	Etoposid Ebewe <sup>®</sup> , Etopozyd Accord <sup>®</sup>	bezpłatny
Gemcytabina	Gemcytabinum Accord <sup>®</sup> , Gemsol <sup>®</sup>	bezpłatny
Ifosfamid	Holoxan <sup>®</sup>	bezpłatny
Karboplatyna	Carbomedac <sup>®</sup> , Carbomedac-Ebewe <sup>®</sup> , Carboplatin-Ebewe <sup>®</sup> , Carboplatin-Accord <sup>®</sup> , Carboplatin-Pfizer <sup>®</sup>	bezpłatny
Metotreksat	Metotreksat-Ebewe <sup>®</sup> , Metotreksat-Accord <sup>®</sup>	bezpłatny
Temozolamid	Temozolomide Accord <sup>®</sup> , Temozolide Glenmark <sup>®</sup> , Temozolide Sun <sup>®</sup>	bezpłatny
Winkrystna	Vincristine Teva <sup>®</sup>	bezpłatny
Winorelbina	Navelbine <sup>®</sup> , Navirel <sup>®</sup> , Neocitec <sup>®</sup> , Vinorelbine Accord, Vinorelbine Alvogen <sup>®</sup> /Vinorelbine Zentiva <sup>®</sup>	bezpłatny

**Tab. 38** Leki refundowane w ramach katalogu chemioterapii w nowotworze złośliwym pęcherza moczowego (ICD-10: C67).

Lek	Produkt leczniczy	Poziom odpłatności
Cisplatyna	Cisplatin-Ebewe <sup>®</sup> , Cisplatinum-Accord <sup>®</sup>	bezpłatny
Cyklofosfamid	Endoxan <sup>®</sup>	bezpłatny
Dekarbazylna	Detimedac <sup>®</sup>	bezpłatny
Doksorubicyna	Caelyx peagylated liposomal <sup>®</sup> , Doxorubicinum-Accord <sup>®</sup> , Myocet liposomal <sup>®</sup>	bezpłatny
Etopozyd	Etoposid Ebewe <sup>®</sup> , Etopozyd Accord <sup>®</sup>	bezpłatny
Gemcytabina	Gemcytabinum Accord <sup>®</sup> , Gemsol <sup>®</sup>	bezpłatny
Ifosfamid	Holoxan <sup>®</sup>	bezpłatny
Irynotekan	Irinotecan Accord <sup>®</sup> , Irinotecan Kabi <sup>®</sup>	bezpłatny
Karboplatyna	Carbomedac <sup>®</sup> , Carbomedac-Ebewe <sup>®</sup> , Carboplatin-Ebewe <sup>®</sup> , Carboplatin-Accord <sup>®</sup> , Carboplatin-Pfizer <sup>®</sup>	bezpłatny
Metotreksat	Metotreksat-Ebewe <sup>®</sup> , Metotreksat-Accord <sup>®</sup>	bezpłatny
Paklitaksel	Paclitaxel Kabi <sup>®</sup> , Paclitaxel Ebewe <sup>®</sup> , Paclitaxelum Accord <sup>®</sup>	bezpłatny
Temozolamid	Temozolomide Accord <sup>®</sup> , Temozolide Glenmark <sup>®</sup> , Temozolide Sun <sup>®</sup>	bezpłatny
Winkrystna	Vincristine Teva <sup>®</sup>	bezpłatny
Winorelbina	Navelbine <sup>®</sup> , Navirel <sup>®</sup> , Neocitec <sup>®</sup> , Vinorelbine Accord, Vinorelbine Alvogen <sup>®</sup> /Vinorelbine Zentiva <sup>®</sup>	bezpłatny

**Tab. 39** Leki refundowane w ramach katalogu chemioterapii w nowotworze złośliwym innych i nieokreślonych narządów moczowych (ICD-10: C68).

Lek	Produkt leczniczy	Poziom odpłatności
Cisplatyna	Cisplatin-Ebewe <sup>®</sup> , Cisplatinum-Accord <sup>®</sup>	bezpłatny



Cyklofosfamid	Endoxan®	bezpłatny
Dekarbazylna	Detimedac®	bezpłatny
Doksorubicyna	Caelyx peagylated liposomal®, Doxorubicinum-Accord®, Myocet liposomal®	bezpłatny
Etopozyd	Etoposid Ebewe®, Etopozyd Accord®	bezpłatny
Gemcytabina	Gemcytabinum Accord®, Gemsol®	bezpłatny
Ifosfamid	Holoxan®	bezpłatny
Karboplatyna	Carbomedac®, Carbomedac-Ebewe®, Carboplatin-Ebewe®, Carboplatin-Accord®, Carboplatin-Pfizer®	bezpłatny
Temozolamid	Temozolomide Accord®, Temozolide Glenmark®, Temozolide Sun®	bezpłatny
Winkrystna	Vincristine Teva®	bezpłatny
Winorelbina	Navelbine®, Navirel®, Neocitec®, Vinorelbine Accord, Vinorelbine Alvogen®/Vinorelbine Zentiva®	bezpłatny

## 8.2 Leki refundowane w ramach programu lekowego B.141.FM

Tab. 40 Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu (ICD-10: C67) (program lekowy).

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod GTIN	UCZ, PLN	CHB, PLN	WLF, PLN	PO	WDŚ, PLN
<b>Awelumab</b>							
Bavencio, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	04054839462153	3697,92	3919,80	3919,80	bezpłatny	0
<b>Niwolumab</b>							
Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991220518	6388,86	6772,19	6772,18	bezpłatny	0
Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	05909991220501	2555,54	2708,87	2708,87	bezpłatny	0
<b>Enfortumab wedotyny</b>							
Padcev, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 20 mg	1 fiol.	05909991487430	3038,04	3220,32	3220,32	bezpłatny	0
Padcev, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 30 mg	1 fiol.	05909991487447	4557,06	4830,48	4830,48	bezpłatny	0

UCZ - urzędowa cena zbytu; CHB - cena hurtowa brutto; WLF - wysokość limitu finansowania; PO - poziom odpłatności; WDŚ - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

## Spis rycin

Ryc. 1. Schemat anatomiczny pęcherza moczowego wraz z moczowodami (NCI 2023). .....	9
Ryc. 2 Chorobowość 5-letnia na nowotwory wśród kobiet i mężczyzn w Polsce w 2022 roku (GLOBOCAN 2022) .....	18
Ryc. 3 Struktura zachorowań na nowotwory u mężczyzn (po lewej) i kobiet (po prawej) w Polsce w 2021 roku (KRN publikacje 2021).....	19
Ryc. 4 Liczba zachorowań na raka dróg moczowych (C65, C66, C67) w Polsce na przestrzeni lat (KRN Raporty).....	20
Ryc. 5 Zachorowania na nowotwory na świecie z uwzględnieniem częstości występowania poszczególnych nowotworów wśród kobiet i mężczyzn (GLOBOCAN 2022)..	23
Ryc. 6 Standaryzowana względem wieku częstość występowania raka pęcherza moczowego na świecie w 2022 r. (GLOBOCAN 2022).....	24
Ryc. 7 Struktura zgonów na nowotwory u mężczyzn (po lewej) i kobiety (po prawej) w 2019 roku w Polsce (KRN Publikacje 2021) .....	24
Ryc. 8 Zgony na raka dróg moczowych (C65, C66, C67, C68) w Polsce w latach 1999-2022 (KRN raporty).....	25
Ryc. 9 Liczba zgonów na najczęściej występujące nowotwory wśród kobiet i mężczyzn w 2022 roku (GLOBOCAN 2022) .....	26



## Spis tabel

Tab. 1 Typy histologiczne nowotworów złośliwych pęcherza moczowego (AHS 2022, NIH 2023, Cancer Search UK 2022) .....	13
Tab. 2 Klasyfikacja TNM raka pęcherza moczowego (EAU 2022, Przegląd Urologiczny 2009).....	14
Tab. 3 Klasyfikacja TNM raka górnych dróg moczowych (EAU 2022) .....	14
Tab. 4 Stopnie zaawansowania klinicznego raka urotelialnego (AHS 2022) .....	15
Tab. 5 Wskaźnik 5-letniego przeżycia raka urotelialnego (NIH BC 2023, NIH 2002) .....	17
Tab. 6 Chorobowość 5-letnia na raka pęcherza moczowego na świecie w 2022 roku (GLOBOCAN 2022).....	18
Tab. 7 Zachorowania na raka dróg moczowych (C65, C66, C67, C68) w Polsce w latach 1999-2022 (KRN, Raporty). .....	20
Tab. 8 Dane epidemiologiczne dla zapadalności na nowotwory złośliwe układu moczowego na podstawie danych KRN (2022). .....	21
Tab. 9 Zapadalność na raka pęcherza moczowego w 2022 roku (GLOBOCAN fact sheet 2022).....	23
Tab. 10 Światowe i europejskie dane epidemiologiczne dotyczące zapadalności na raka pęcherza moczowego w 2022 roku (kobiety i mężczyźni) (GLOBOCAN 2022) .....	23
Tab. 11 Zgony na raka dróg moczowych (C65, C66, C67, C68) w Polsce w latach 1999-2021 (KRN raporty).....	25
Tab. 12 Światowe i europejskie dane epidemiologiczne dotyczące śmiertelności na raka pęcherza moczowego w 2022 roku (kobiety i mężczyźni) (GLOBOCAN 2022) .....	26
Tab. 13 Śmiertelność na raka pęcherza moczowego w 2022 roku (GLOBOCAN fact sheet 2022).....	26
Tab. 14 Definicje kwalifikacji do leczenia platyną w leczeniu systemowym raka urotelialnego .....	34
Tab. 15. Przegląd rekomendowanych interwencji w leczeniu raka urotelialnego wg wytycznych praktyki klinicznej. ....	36
Tab. 16 Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wskazaniu rak urotelialny. ....	45
Tab. 17. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.....	46
Tab. 18 Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych pembrolizumabem w monoterapii.....	49
Tab. 19 Szczegółowe informacje dotyczące finansowania pembrolizumabu w Polsce (Obwieszczenie MZ) .....	53
Tab. 20. Wnioskowany sposób finansowania. ....	54
Tab. 21. Wnioskowane wskazanie.....	54
Tab. 22. Rekomendacje zagranicznych Agencji HTA dla pembrolizumabu w leczeniu raka urotelialnego. ....	56
Tab. 23 Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące finansowania pembrolizumabu (Keytruda®) w leczeniu raka urotelialnego .....	62

Tab. 24 Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące leczenia raka urotelialnego preparatami innymi niż pembrolizumab (Keytruda®) .....	63
Tab. 25. Zestawienie wybranych komparatorów. ....	72
Tab. 26 Charakterystyka komparatora ocenianej technologii we wskazaniu rak urotelialny (ChPL Paclitaxelum Accord®) .....	72
Tab. 27 Charakterystyka komparatora ocenianej technologii we wskazaniu rak urotelialny (ChPL Paclitaxelum Ebewe®) .....	73
Tab. 28 Charakterystyka komparatora ocenianej technologii we wskazaniu rak urotelialny (ChPL Paclitaxelum Kabi®) .....	73
Tab. 29 Częstość działań niepożądanych podczas leczenia Paklitakselum Accord®.....	75
Tab. 30 Charakterystyka komparatora ocenianej technologii we wskazaniu rak urotelialny (ChPL Docetaxelum Accord®) .....	77
Tab. 31 Charakterystyka komparatora ocenianej technologii we wskazaniu rak urotelialny (ChPL Docetaxelum Accord®) .....	77
Tab. 32 Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytocznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016. ....	82
Tab. 33. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	83
Tab. 34 Leki refundowane w ramach katalogu chemioterapii w nowotworze złośliwym gruczołu krokowego (ICD-10: C61). ....	84
Tab. 35 Leki refundowane w ramach katalogu chemioterapii w nowotworze złośliwym miedniczki nerkowej (ICD-10: C65).....	84
Tab. 3637 Leki refundowane w ramach katalogu chemioterapii w nowotworze złośliwym moczowodu (ICD-10: C66). ....	85
Tab. 38 Leki refundowane w ramach katalogu chemioterapii w nowotworze złośliwym pęcherza moczowego (ICD-10: C67). ....	85
Tab. 39 Leki refundowane w ramach katalogu chemioterapii w nowotworze złośliwym innych i nieokreślonych narządów moczowych (ICD-10: C68). ....	85
Tab. 40 Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu (ICD-10: C67) (program lekowy). ....	86



## Bibliografia

- AHS 2024** <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gu014-ambc.pdf> [dostęp 16.12. 2024]
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- AWA Opdivo®** AOTMiT. (2018) Analiza Weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leków Opdivo (niwolumab) we wskazaniu : Leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii i zawierającej pochodne platyny Analiza weryfikacyjna.
- Barber2022** <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK585966/> [dostęp 19.03.2024]
- CADTH 2018** <http://www.cadth.ca> [dostęp 22.04.2024]
- Cancer NET 2021** <https://www.cancer.net/cancer-types/bladder-cancer/diagnosis> [dostęp 19.03.2024]
- Cancer Search UK 2022** <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/bladder-cancer/types-stages-grades/types> [dostęp 17.04.2024]
- ChPL Docetaxel Accord®** [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170223136922/anx\\_136922\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170223136922/anx_136922_pl.pdf) [dostęp 25.04.2024]
- ChPL Docetaxel Ebewe®** [http://chpl.com.pl/data\\_files/2012-03-07\\_docetaxel-e\\_chpl.pdf](http://chpl.com.pl/data_files/2012-03-07_docetaxel-e_chpl.pdf) [dostęp 24.04.2024]
- ChPL Paclitaxelum Accord®** [http://chpl.com.pl/data\\_files/2012-12-10\\_Paclitaxelum\\_Accord\\_SPC\\_clean.pdf](http://chpl.com.pl/data_files/2012-12-10_Paclitaxelum_Accord_SPC_clean.pdf) [dostęp 25.04.2024]
- ChPL Paclitaxelum Ebewe®** [http://chpl.com.pl/data\\_files/2012-08-27\\_2012-06-21\\_Paclitaxelum\\_Ebewe\\_6mg\\_ml\\_conc\\_SmPC.pdf](http://chpl.com.pl/data_files/2012-08-27_2012-06-21_Paclitaxelum_Ebewe_6mg_ml_conc_SmPC.pdf) [dostęp 25.04.2024]
- ChPL Paclitaxelum Kabi®** <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/24962/characteristic> [dostęp 25.04.2024]
- EAU 2022** <https://uroweb.org/guidelines/upper-urinary-tract-urothelial-cell-carcinoma/chapter/epidemiology-aetiology-and-pathology> [dostęp 16.04.2024]
- EAU 2024 RPM** <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Muscle-Invasive-and-Metastatic-Bladder-Cancer-2024.pdf> [dostęp 16.12.2024]
- EAU 2024 UTUC** <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Upper-Urinary-Tract-Urothelial-Carcinoma-2024.pdf> [dostęp 16.12.2024]
- EAU UTC 2022** <https://uroweb.org/guidelines/upper-urinary-tract-urothelial-cell-carcinoma/chapter/epidemiology-aetiology-and-pathology> [dostęp 08.04.2024]
- EAU UTUC 2023** <https://uroweb.org/guidelines/upper-urinary-tract-urothelial-cell-carcinoma/chapter/introduction> [dostęp 08.04.2024]
- ESMO 2024** <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2824%2900075-9> [dostęp 16.12.2024]
- Farling 2017** Farling KB, DNP, MS, CRNP, CUNP, Bladder cancer Risk factors, diagnosis, and management, *The Nurse Practitioner*, 2017
- GLOBOCAN factsheet 2022** <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/30-bladder-fact-sheet.pdf> [dostęp 16.04.2024]
- HAS 2018** <http://www.has-sante.fr/> [dostęp 22.04.2024]
- Izdebska 2005** Izdebska M, Grzanka A, Ostrowski M, Rak pęcherza moczowego - molekularne podłoże genezy i leczenia, *Kosmos*, 2005

Jakubiak 2022	Jakubiak K, Władysiuk M, Rutkowski J, Walocha A, Koziół B. Nowe terapie w leczeniu chorych na nowotwory. Modern Healthcare Institute. <a href="https://www.mzdrowie.pl/wp-content/uploads/2022/02/01-raport-onkologia-2022-2.pdf">https://www.mzdrowie.pl/wp-content/uploads/2022/02/01-raport-onkologia-2022-2.pdf</a> [dostęp: 17.04.2024]
Jubber 2023	Jubber I, Ong S, Bukavina L, et al. Epidemiology of Bladder Cancer in 2023: A Systematic Review of Risk Factors, <i>European Association of Urology</i> , 2023
Komunikat MZ 2023	<a href="https://www.gov.pl/web/zdrowie/komunikat-ministra-zdrowia-w-sprawie-produktow-leczniczych-niepodlegajacych-finansowaniu-w-ramach-procedury-ratunkowego-dostepu-do-technologie-lekowych15">https://www.gov.pl/web/zdrowie/komunikat-ministra-zdrowia-w-sprawie-produktow-leczniczych-niepodlegajacych-finansowaniu-w-ramach-procedury-ratunkowego-dostepu-do-technologie-lekowych15</a> [dostęp 13.06.2024]
KRN Arkusz informacyjny 2019	<a href="https://onkologia.org.pl/sites/default/files/P%C4%99cherz_moczowoy.pdf">https://onkologia.org.pl/sites/default/files/P%C4%99cherz_moczowoy.pdf</a> [dostęp 15.04.2024]
KRN Nowotwór moczowodów 2024	<a href="https://onkologia.org.pl/pl/nawotwor-moczowodow-czym-jest#page-main-image">https://onkologia.org.pl/pl/nawotwor-moczowodow-czym-jest#page-main-image</a> [dostęp 08.04.2024]
KRN Publikacje	Krajowy Rejestr Nowotworów. Epidemiologia. Publikacje <a href="https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2024-02/0_krn-2023-book-2024-02-13-pass.pdf">https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2024-02/0_krn-2023-book-2024-02-13-pass.pdf</a> [dostęp 15.04.2024]
KRN Publikacje 2021	Krajowy Rejestr Nowotworów. Epidemiologia. Publikacje <a href="https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2024-02/0_krn-2023-book-2024-02-13-pass.pdf">https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2024-02/0_krn-2023-book-2024-02-13-pass.pdf</a> [dostęp 05.06.2024]
KRN Raporty	<a href="https://onkologia.org.pl/pl/raporty">https://onkologia.org.pl/pl/raporty</a> [dostęp 12.2024]
Lenis 2006	Lenis AT, Patrick M, Charnie K, Bladder Cancer a Review, <i>JAMA</i> , 2006
Mayo Clinic 2022	<a href="https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/bladder-cancer/symptoms-causes/syc-20356104">https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/bladder-cancer/symptoms-causes/syc-20356104</a> [dostęp 15.04.2024]
Medycyna Praktyczna 2021	<a href="https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.14.13">https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.14.13</a> . [dostęp 19.03.2024]
Medycyna Praktyczna Rak Prostaty 2023	<a href="https://www.mp.pl/pacjent/onkologia/chorobynawotworowe/100849,rak-prostaty-objawy-przerzuty-leczenie-rokowanie">https://www.mp.pl/pacjent/onkologia/chorobynawotworowe/100849,rak-prostaty-objawy-przerzuty-leczenie-rokowanie</a> [dostęp 04.06.2024]
MSKCiPZ 2008	<a href="https://cez.gov.pl/fileadmin/user_upload/Wytyczne/statystyka/icd10tomi_56a8f5a554a18.pdf">https://cez.gov.pl/fileadmin/user_upload/Wytyczne/statystyka/icd10tomi_56a8f5a554a18.pdf</a> [dostęp 19.03.2024]
MZ 2023	<a href="https://www.gov.pl/web/zdrowie/lista-technologie-o-wysokim-poziomie-innowacyjnosci-z-30062023">https://www.gov.pl/web/zdrowie/lista-technologie-o-wysokim-poziomie-innowacyjnosci-z-30062023</a> [dostęp 13.06.2024]
NCCN 2024	<a href="https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf">https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf</a> [dostęp 16.12.2024]
NCPE 2019	<a href="https://www.ncpe.ie/pembrolizumab-keytruda-for-urothelial-carcinoma-2l/">https://www.ncpe.ie/pembrolizumab-keytruda-for-urothelial-carcinoma-2l/</a> [dostęp 22.04.2024]
NHS 2021	<a href="https://www.nhs.uk/conditions/bladder-cancer/causes/">https://www.nhs.uk/conditions/bladder-cancer/causes/</a> [dostęp 19.03.2024]
NIH 2002	<a href="https://training.seer.cancer.gov/kidney/intro/survival.html">https://training.seer.cancer.gov/kidney/intro/survival.html</a> [dostęp 15.04.2024]
NIH BC 2023	<a href="https://www.cancer.gov/types/bladder/survival">https://www.cancer.gov/types/bladder/survival</a> [dostęp 15.04.2024]
Opinia 159/2020	Opinia nr 159/2020 z dnia 27 listopada 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak miedniczki nerkowej (ICD-10 C65) - stan po chemioterapii pochodnymi platyny w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/276/REK/2020%2011%2027%20Opinia%20RDTL%20nr%20159%202020%20Keytruda.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/276/REK/2020%2011%2027%20Opinia%20RDTL%20nr%20159%202020%20Keytruda.pdf</a> [dostęp: 18.04.2024]
Opinia 31/2018	Rekomendacja nr 31/2018 z dnia 11 kwietnia 2018r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Opdivo (niwolumab), w ramach programu lekowego: „Leczenie raka urotelialnego z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10: C65, C66, C67,



- C68)“  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/014/REK/OT.4331.2.2018\\_Opdivo.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/014/REK/OT.4331.2.2018_Opdivo.pdf) [dostęp: 18.04.2024]
- Opinia 318/2020** Opinia Rady Przejrzystości nr 318/2020 z dnia 23 listopada 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak miedniczki nerkowej (ICD-10 C65) - stan po wcześniejszym zastosowaniu chemioterapii zawierającej pochodne platyny. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/276/ORP/U\\_48\\_405\\_23112020\\_o\\_318\\_Keytruda\\_pembrolizumab\\_RDTL\\_zacz.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/276/ORP/U_48_405_23112020_o_318_Keytruda_pembrolizumab_RDTL_zacz.pdf) [dostęp: 18.04.2024]
- Opinia 9/2020** Opinia Rady Przejrzystości nr 9/2020 z dnia 20 stycznia 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak urotelialny pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD-10: C67.9). [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/311/ORP/U\\_3\\_13\\_200120\\_o\\_9\\_Keytruda\\_pembrolizumab\\_RDTL.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/311/ORP/U_3_13_200120_o_9_Keytruda_pembrolizumab_RDTL.pdf) [dostęp 18.04.2024]
- Opinia 98/2020** Opinia nr 98/2020 z dnia 26 sierpnia 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak urotelialny pęcherza moczowego (ICD-10:C67), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/168/REK/RDTL\\_98\\_2020\\_Opdivo\\_zaczernienia\\_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/168/REK/RDTL_98_2020_Opdivo_zaczernienia_BIP.pdf) [dostęp: 18.04.2024]
- Opinia RP 203/2020** Opinia Rady Przejrzystości nr 203/2020 z dnia 24 sierpnia 2020 r w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu Rak urotelialny pęcherza moczowego (ICD-10:C67)  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/168/ORP/U\\_34\\_264\\_24082020\\_o\\_203\\_Opdivo\\_niwolumab\\_RDTL.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/168/ORP/U_34_264_24082020_o_203_Opdivo_niwolumab_RDTL.pdf) [dostęp: 18.04.2024]
- PHARMAC 2019** <https://pharmac.govt.nz/assets/ptac-cancer-treatment-subcommittee-record-2019-04.pdf> [dostęp 16.12.2024]
- PHARMAC 2023** <https://pharmac.govt.nz/assets/2023-10-12-Cancer-Treatments-Advisory-Committee-Record.pdf> [dostęp 16.12.2024]
- Przegląd urologiczny 2009** <http://www.przegląd-urologiczny.pl/artukul.php?2258> [dostęp 17.04.2024]
- PTOK 2022** Wysocki PJ, Chłosta P, Antoniewicz A, et al. Zalecenia postępowania diagnostyczno- -terapeutycznego w raku pęcherza moczowego, Via Medica 2022
- PTOK 2024** PJ Wysocki, M Krzakowski, Ł Kwinta et al. Optymalizacja leczenia systemowego chorych na raka pęcherza moczowego, moczowodu i miedniczki nerkowej – stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, Via Medica 2022
- Puls Medycyny 2024** <https://pulsmedycyny.pl/10-najbardziej-potrzebnych-nowych-lekow-w-onkologii-1210760> [dostęp 24.04.2024]
- Rekomendacja 10/2023** Rekomendacja nr 10/2023 z dnia 16 stycznia 2023 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-

	10: C50)". <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/111/REK/2023-01-16_BP_RP_nr_Keytruda_Publikacja_BIP_REOPTR.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/111/REK/2023-01-16_BP_RP_nr_Keytruda_Publikacja_BIP_REOPTR.pdf</a> [dostęp: 18.04.2024]
<b>Rekomendacja 11/2023</b>	Rekomendacja nr 11/2023 z dnia 16 stycznia 2023 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” we wskazaniu: leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) kontynuowane pembrolizumabem jako leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) po zabiegu chirurgicznym miejscowo zaawansowanego lub we wczesnym stadium trójjemnego raka piersi z dużym ryzykiem nawrotu. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/113/REK/2023%2001%2016%20BP%20Rekomendacja%20nr%2011_2023_Keytruda_publicacja_7047%20REOPTR.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/113/REK/2023%2001%2016%20BP%20Rekomendacja%20nr%2011_2023_Keytruda_publicacja_7047%20REOPTR.pdf</a> [dostęp: 18.04.2024]
<b>Rekomendacja 20/2023</b>	Rekomendacja nr 20/2023 z dnia 21 lutego 2023 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie uzupełniające pacjentów z rakiem nerki (ICD-10 C64)”. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/120/REK/2023-02-21_BP_RP_nr_20_2023_Keytruda_publicacja_BIP_REOPTR.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/120/REK/2023-02-21_BP_RP_nr_20_2023_Keytruda_publicacja_BIP_REOPTR.pdf</a> [dostęp: 18.04.2024]
<b>Rekomendacja 38/2022</b>	Rekomendacja nr 38/2022 z dnia 29 kwietnia 2022 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka przetyku (ICD-10: C15)”. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/016/REK/2022_04_29_BP_Rekomendacja_nr_38_2022_Keytruda_BIP_REOPTR.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/016/REK/2022_04_29_BP_Rekomendacja_nr_38_2022_Keytruda_BIP_REOPTR.pdf</a> [dostęp: 18.04.2024]
<b>Rekomendacja 60/2019</b>	Rekomendacja nr 60/2019 z dnia 30 lipca 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, w ramach programu lekowego: „Leczenie raka urotelialnego (ICD-10: C65, C66, C67, C68)”. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/111/REK/RP_60_2019_%20Keytruda_KW.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/111/REK/RP_60_2019_%20Keytruda_KW.pdf</a> [dostęp 18.04.2024]
<b>Rekomendacja 61/2023</b>	Rekomendacja nr 61/2023 z dnia 12 czerwca 2023 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)”. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/021/REK/2023_06_12_BP_Rekomendacja_nr_61_2023_Opdivo_publicacja_BIP_REOPTR.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/021/REK/2023_06_12_BP_Rekomendacja_nr_61_2023_Opdivo_publicacja_BIP_REOPTR.pdf</a> [dostęp 18.04.2024]
<b>Rekomendacja 64/2022</b>	Rekomendacja nr 64/2022 z dnia 4 lipca 2022 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/036/REK/2022_07_04_BP_Rekomendacja_nr_64_2022_Keytruda_publicacja_BIP_REOPTR.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/036/REK/2022_07_04_BP_Rekomendacja_nr_64_2022_Keytruda_publicacja_BIP_REOPTR.pdf</a> [dostęp: 18.04.2024]



<b>Rekomendacja 66/2019</b>	Rekomendacja nr 66/2019 z dnia 7 sierpnia 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/121/REK/rp_66_2019_keytruda_mkp.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/121/REK/rp_66_2019_keytruda_mkp.pdf</a> [dostęp 18.04.2024]
<b>Rekomendacja 69/2020</b>	Rekomendacja nr 69/2020 z dnia 30 września 2020 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/159/REK/69_2020_Keytruda.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/159/REK/69_2020_Keytruda.pdf</a> [dostęp 18.04.2024]
<b>Rekomendacja 7/2020</b>	Rekomendacja nr 7/2020 z dnia 30 stycznia 2020 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10 C34)”. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/275/REK/RP_7_2020_Keytruda.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/275/REK/RP_7_2020_Keytruda.pdf</a> [dostęp 18.04.2024]
<b>Rekomendacja 73/2019</b>	Rekomendacja nr 73/2019 z dnia 27 sierpnia 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/131/REK/RP_73_2019_Keytruda.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/131/REK/RP_73_2019_Keytruda.pdf</a> [dostęp 18.04.2024]
<b>Rekomendacja 77/2021</b>	Rekomendacja nr 77/2021 z dnia 21 czerwca 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi”. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/062/REK/REKOMENDACJA2.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/062/REK/REKOMENDACJA2.pdf</a> [dostęp: 18.04.2024]
<b>Rekomendacja nr 12/2022</b>	"Rekomendacja nr 12/2022 z dnia 4 lutego 2022 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Bavencio, Avelumabum, we wskazaniu do stosowania w ramach programu lekowego „Leczenie raka urotelialnego awelumabem (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)”. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/169/REK/2022_02_04_BP_Rekomendacja_12-2022_Bavencio_BIP_REOPTR.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/169/REK/2022_02_04_BP_Rekomendacja_12-2022_Bavencio_BIP_REOPTR.pdf</a> [dostęp: 18.04.2024] "
<b>Rozporządzenie MZ 2021</b>	Rozporządzenie 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 oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
<b>SEER 2022</b>	<a href="https://seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html">https://seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html</a> [dostęp 16.04.2024]
<b>SMC 2018</b>	<a href="http://www.scottishmedicines.org.uk">http://www.scottishmedicines.org.uk</a> [dostęp 22.04.2024]
<b>Stanowisko 10/2023</b>	<b>RP</b> Stanowisko Rady Przejrzystości nr 10/2023 z dnia 16 stycznia 2023 roku w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumabum) w ramach programu lekowego

		„Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/111/SRP/U_3_12_16012023_s_10_Keytruda_pembrolizumabum_mTNBC_w_ref_zacz.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/111/SRP/U_3_12_16012023_s_10_Keytruda_pembrolizumabum_mTNBC_w_ref_zacz.pdf</a> [dostęp: 18.04.2024]
Stanowisko 11/2023	RP	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 11/2023 z dnia 16 stycznia 2023 roku w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/113/SRP/U_3_13_16012023_s_11_Keytruda_pembrolizumabum_eTNBC_w_ref_zacz.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/113/SRP/U_3_13_16012023_s_11_Keytruda_pembrolizumabum_eTNBC_w_ref_zacz.pdf</a> [dostęp: 18.04.2024]
Stanowisko 12/2022	RP	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 12/2022 z dnia 31 stycznia 2022 roku w sprawie oceny leku Bavencio (awelumab) w ramach programu lekowego „Leczenie raka urotelialnego awelumabem (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)”. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/169/SRP/U_5_26_31012022_s_12_Bavencio_avelumabum_w_ref_zacz_REOPTR.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/169/SRP/U_5_26_31012022_s_12_Bavencio_avelumabum_w_ref_zacz_REOPTR.pdf</a> [dostęp: 18.04.2024]
Stanowisko 20/2023	RP	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 20/2023 z dnia 20 lutego 2023 roku w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie uzupełniające pacjentów z rakiem nerki (ICD-10 C64)”. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/120/SRP/U_8_37_20022023_s_20_Keytruda_pembrolizumabum_w_ref_zacz_REOPTR.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/120/SRP/U_8_37_20022023_s_20_Keytruda_pembrolizumabum_w_ref_zacz_REOPTR.pdf</a> [dostęp: 18.04.2024]
Stanowisko 32/2018		Przejrzystości nr 32/2018 z dnia 9 kwi-ecnia 2018 r w sprawie oceny leków Opdivo (niwolumab), we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii zawierającej pochodne platyny <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/014/SRP/U_14_11_0_180409_stanowisko_32_OPDIVO_niwolumab_w_ref.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/014/SRP/U_14_11_0_180409_stanowisko_32_OPDIVO_niwolumab_w_ref.pdf</a> [dostęp: 18.04.2024]
Stanowisko 36/2022	RP	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 36/2022 z dnia 25 kwietnia 2022 roku w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumabum) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka przetyku (ICD-10: C15)”. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/016/SRP/U_16_101_25042022_s_36_Keytruda_pembrolizumab_w_ref_zacz_REOPTR.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/016/SRP/U_16_101_25042022_s_36_Keytruda_pembrolizumab_w_ref_zacz_REOPTR.pdf</a> [dostęp: 18.04.2024]
Stanowisko 60/2023	RP	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 60/2023 z dnia 5 czerwca 2023 roku w sprawie oceny leku Opdivo (nivolumabum) w ramach programu lekowego B.141 „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)”. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/021/SRP/U_22_164_s_60_Opdivo_nivolumab_w_ref_zacz_REOPTR.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/021/SRP/U_22_164_s_60_Opdivo_nivolumab_w_ref_zacz_REOPTR.pdf</a> [dostęp: 18.04.2024]
Stanowisko 62/2019	RP	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 62/2019 z dnia 29 lipca 2019 roku w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka urotelialnego (ICD-10: C65, C66, C67, C68)”. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/111/SRP/U_29_284_190729_s_62_Keytruda_pembrolizumab_w_ref_zacz.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/111/SRP/U_29_284_190729_s_62_Keytruda_pembrolizumab_w_ref_zacz.pdf</a> [dostęp: 18.04.2024]
Statystyki NFZ		<a href="https://statystyki.nfz.gov.pl/">https://statystyki.nfz.gov.pl/</a> [dostęp: 26.04.2024]
Szczeklik BC 2022		<a href="https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.14.13.">https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.14.13.</a> [dostęp: 15.04.2024]



Szczeklik Rak  
miedniczki ner-  
kowej i mocz-  
wodu

<https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.14.11>. [dostęp 15.04.2024]

Ustawa refunda-  
cyjna 2011

Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)