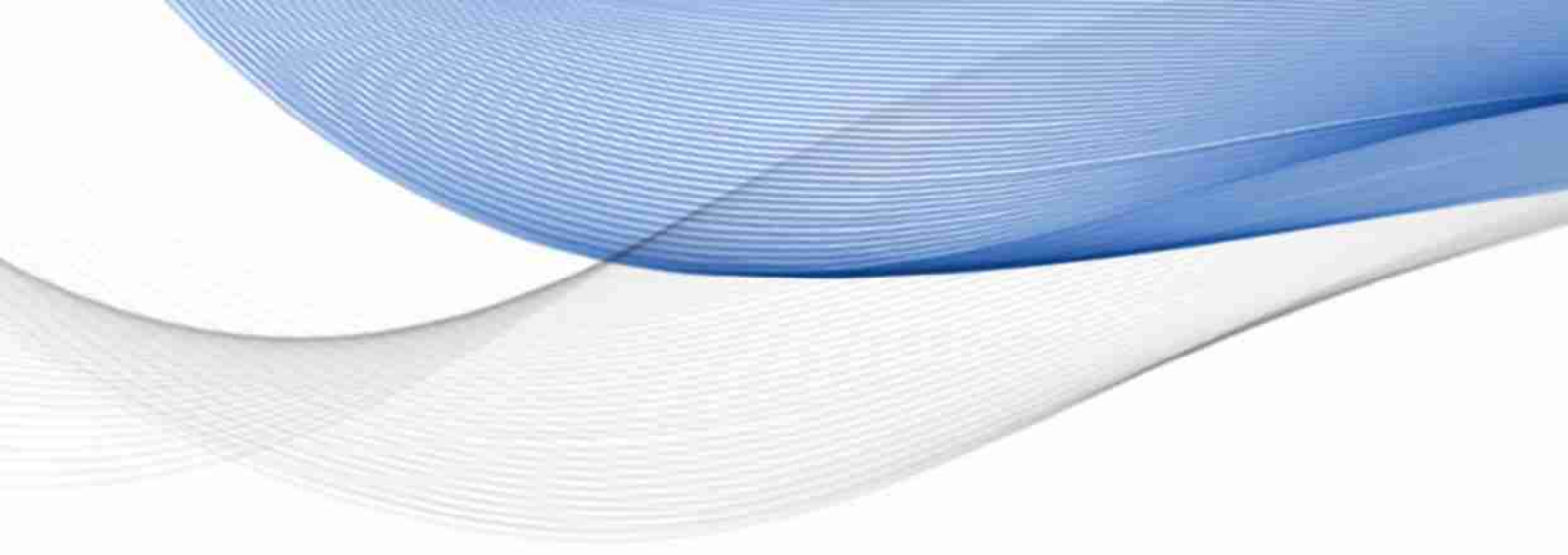




Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2024

Autorzy

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

Dane kontaktowe

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

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Bristol-Myers Squibb.

Zamawiający

Bristol-Myers Squibb
Armii Ludowej 26
00-609 Warszawa

Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	6
1 Cel analizy	9
2 Problem zdrowotny	10
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	11
2.1.1 Etiologia i patogenezę	12
2.1.2 Klasyfikacja.....	13
2.1.2.1 Patomorfologia	15
2.1.2.2 Ocena stopnia zaawansowania klinicznego.....	17
2.1.3 Rozpoznawanie.....	21
2.1.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny i rokowanie.....	23
2.1.5 Epidemiologia	25
2.1.5.1 Zapadalność i umieralność w Europie i na świecie	26
2.1.5.2 Chorobowość w Europie i na świecie	31
2.1.5.3 Zapadalność i umieralność w Polsce	32
2.1.5.4 Chorobowość w Polsce	42
2.1.6 Obciążenie chorobą	44
2.1.6.1 Obciążenie dla systemu ochrony zdrowia.....	44
2.1.6.2 Jakość życia	45
2.1.6.3 Obciążenie emocjonalne	47
2.1.6.4 Utracone lata życia	48
2.1.7 Aktualne postępowanie medyczne	49
2.1.7.1 Rak pęcherza moczowego	49
2.1.7.1.1 Szczegółowe postępowanie w przypadku raka pęcherza moczowego nienaciekającego błony mięśniowej (NMIBC)	50
2.1.7.1.2 Szczegółowe postępowanie w przypadku raka pęcherza moczowego naciekającego błonę mięśniową (MIBC)	52
2.1.7.1.3 Leczenie systemowe w przypadku choroby przerzutowej	55
2.1.7.2 Rak cewki moczowej (UC)	63
2.1.7.3 Rak urotelialny górnych dróg moczowych (UTUC)	64
2.1.8 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	65
2.2 Wybór populacji docelowej	69
2.2.1 Liczebność populacji docelowej	69
3 Interwencja	74
3.1 Charakterystyka interwencji.....	74

3.1.1	Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	75
3.1.2	Przeciwwskazania.....	78
3.1.3	Przedawkowanie	78
3.1.4	Działania niepożądane	78
3.2	Status refundacyjny w Polsce	83
3.2.1	Warunki refundacji dla niwolumabu	86
3.2.2	Uzasadnienie grupy limitowej i ceny.....	89
3.2.3	Wcześniejsze oceny przez AOTMiT	91
3.2.4	Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach	104
3.2.5	Refundowane technologie medyczne	105
4	Komparatory	107
4.1	Uzasadnienie wyboru komparatorów	107
4.2	Charakterystyka gemcytabiny	109
4.2.1	Status rejestracyjny komparatora.....	110
4.2.2	Przeciwwskazania.....	111
4.2.3	Przedawkowanie	111
4.2.4	Działania niepożądane	111
4.3	Charakterystyka cisplatyny	113
4.3.1	Status rejestracyjny komparatora.....	114
4.3.2	Przeciwwskazania.....	115
4.3.3	Przedawkowanie	115
4.3.4	Działania niepożądane	115
4.4	Charakterystyka awelumabu.....	119
4.4.1	Status rejestracyjny komparatora.....	120
4.4.2	Przeciwwskazania.....	120
4.4.3	Przedawkowanie	120
4.4.4	Działania niepożądane	120
5	Efekty zdrowotne	127
5.1	Rodzaj i jakość dowodów	128
6	Podsumowanie	129
7	Aneks	130
7.1	Program lekowy	130
7.2	Refundowane technologie medyczne.....	139
Spis rysunków.....		151
Spis tabel		153
Bibliografia		156

Wykaz skrótów i akronimów

AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCT	autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych szpiku (ang. <i>autologous stem cell transplant</i>)
BCG	szczepionka do immunoterapii (łac. <i>Bacillus Calmette-Guerin</i>)
CHB	cena hurtowa brutto
cHL	klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. <i>classical Hodgkin lymphoma</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CIS	rak <i>in situ</i> (ang. <i>carcinoma in situ</i>)
CRC	rak jelita grubego (ang. <i>colorectal cancer</i>)
DDVMAC/HDMVAC	terapia „gęstą dawką” metotreksatu, winblastyny, doksorubicyny i cisplatyny (ang. <i>dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin</i>)
DFS	przeżycie wolne od choroby (ang. <i>disease-free survival</i>)
EAU	<i>European Association of Urology</i>
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
ESP2013	Europejska Populacja Standardowa
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (U.S. <i>Food and Drug Administration</i>)
GC	gemcytabina w połączeniu z cisplatyną
GEJC	rak połączenia żołądkowo-przetykowego (ang. <i>gastro-oesophageal junction cancer</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LUTS	dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych (ang. <i>lower urinary tract symptoms</i>)
MIBC	rak pęcherza moczowego naciekający błonę mięśniową (ang. <i>muscle invasive bladder cancer</i>)
MIUC	rak urotelialny naciekający błonę mięśniową (ang. <i>muscle invasive urothelial carcinoma</i>)
MRI	rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance imaging</i>)
MVAC	chemioterapia złożona z metotreksatu, winblastyny, doksorubicyny, cisplatyny (ang. <i>methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin</i>)
MZ	Minister Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMIBC	rak pęcherza moczowego nienaciekający błony mięśniowej (ang. <i>non-muscle invasive bladder cancer</i>)
OC	rak przetyku (ang. <i>oesophageal cancer</i>)
PDD	procedura fotodynamiczna (ang. <i>photodynamic procedure</i>)

PICO (S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, typ badań (ang. <i>population, intervention, comparator, outcome, study type</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RCC	rak nerkowokomórkowy (ang. <i>renal cell carcinoma</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RNU	radykalna nefroureterektomia
RPM	rak pęcherza moczowego
SCCHN	płaskonabłonkowy rak głowy i szyi (ang. <i>squamous cell cancer of the head and neck</i>)
TNM	klasyfikacja guza pierwotnego uwzględniająca jego wielkość, obecność przerzutów w węzłach chłonnych oraz występowanie przerzutów odległych (narządowych; ang. <i>Tumor Nodules Metastases</i>)
TURBT	przezcewkowa resekcja guza pęcherza moczowego (ang. <i>Transurethral Resection of the Bladder Tumor</i>)
UCZ	urzędowa cena zbytu
UICC	<i>Union for International Cancer Control</i>
UKM	układ kielichowo-miedniczkowy
uro-TK	tomografia komputerowa jamy brzusznej i miedniczy z kontrastem i fazą urograficzną
URS	ureterorenoskopia
UTUC	rak urotelialny górnych dróg moczowych (ang. <i>upper tract urothelial carcinoma</i>)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WLF	wysokość limitu finansowania

Streszczenie

Rak urotelialny może występować w obrębie dolnych (pęcherz moczowy, cewka moczowa) oraz górnych (układ kielichowo-miedniczkowy, moczowody) dróg moczowych (EAU UTUC 2024). W normalnych warunkach pęcherz, moczowody i część cewki moczowej są wyścielone specjalną błoną śluzową, zwaną nabłonkiem przejściowym, nazywanym inaczej *urothelium*. Większość nowotworów, które tworzą się w wymienionych strukturach to raki komórek przejściowych, zwane inaczej rakami urotelialnymi (NCI BC 2024). Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów w Polsce **rak pęcherza moczowego stanowi ok. 92% wszystkich raków urotelialnych** (KRN Raporty).

Etiologia raka pęcherza moczowego nie została jeszcze w pełni poznana. Istotną rolę odgrywają na pewno zaburzenia genetyczne (m.in. mutacje w obrębie genu TP53). Większość przypadków raka pęcherza wydaje się być spowodowana wieloletnią ekspozycją na szkodliwe substancje. Szacuje się, że dym tytoniowy jest jego przyczyną częściej niż raz na trzy przypadki (Szczeklik 2020, NHS 2021).

Na świecie rak pęcherza moczowego był dziewiątym najczęściej diagnozowanym nowotworem w 2022 r. (614 tys. zachorowań na raka pęcherza moczowego) oraz trzynastym nowotworem najczęściej prowadzącym do zgonu (221 tys. zarejestrowanych zgonów) (GCO 2022). Blisko dwie trzecie pacjentów z rakiem urotelialnym ma w momencie diagnozy chorobę inwazyjną, u 15-25% chorych występują guzy pęcherza naciekające błonę mięśniową (Margulis 2009). **Rak pęcherza moczowego jest czwartym najczęściej występującym nowotworem złośliwym w Polsce** (biorąc pod uwagę 5-letnią chorobowość), w 2022 r. był piątym najczęściej diagnozowanym nowotworem oraz **siódmym nowotworem najczęściej prowadzącym do zgonu** (GCO 2022). Rak pęcherza moczowego to również czwarty najczęściej występujący nowotwór u mężczyzn w średnim (5% zachorowań, 3% zgonów) oraz starszym (powyżej 65. roku życia; 7% zachorowań, 7% zgonów) wieku (Didkowska 2023).

Leczenie raka pęcherza moczowego jest wieloetapowe i różni się w zależności od postaci raka pęcherza moczowego. W przypadku choroby przerzutowej stosuje się leczenie systemowe. Dotychczas standardem postępowania w pierwszej linii leczenia była terapia skojarzona na bazie pochodnej platyny (PTOK PTU 2022). Aktualnie najnowsze wytyczne Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (EAU) z 2024 r. (EAU MIBC 2024) wskazują, że pacjenci kwalifikujący się do leczenia terapiami skojarzonymi powinni otrzymać w pierwszej kolejności enfortumab wedotyny (EV) w połączeniu z pembrolizumabem (jeśli EV jest dostępny). W przypadku braku kwalifikacji do leczenia EV (lub braku dostępności/odmowy pacjenta) preferowaną opcję leczenia stanowi chemioterapia na bazie platyny (gemcytabina w połączeniu z cisplatyną lub karboplatiną) z włączeniem inhibitorów punktów kontrolnych (awelumab/niwolumab). Najnowsze wytyczne praktyki klinicznej zalecają również stosowanie **niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną**, a następnie leczenie podtrzymujące niwolumabem (do progresji lub maksymalnie do 24 miesięcy), u pacjentów kwalifikujących się do leczenia cisplatyną na podstawie badania klinicznego CheckMate 901, w którym oceniano dodanie niwolumabu do terapii skojarzonej gemcytabiną i cisplatyną (GC) w porównaniu z chemioterapią (GC).

Wyniki badania CheckMate 901 w zakresie równorzędnych pierwszorzędowych punktów końcowych, tj. przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival, PFS) oraz

przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) wskazują na istotną korzyść kliniczną dodania niwolumabu do chemioterapii, przy korzystnym profilu bezpieczeństwa terapii, skojarzonej spójnym z profilami bezpieczeństwa tych leków ustalonymi w poprzednich badaniach z udziałem pacjentów z rakiem urotelialnym. Niwolumab posiada ugruntowaną pozycję na rynku polskim - jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w wielu wskazaniach (Obwieszczenie MZ), a co za tym idzie jego profil bezpieczeństwa jest dobrze znany. Warto również zaznaczyć, że raportowane w badaniu klinicznym CheckMate 901 zdarzenia niepożądane związane z leczeniem nie powodowały pogorszenia jakości życia pacjentów. W przypadku leczenia niwolumabem w monoterapii, tj. po zakończeniu chemioterapii, obserwowano wręcz korzyść w zakresie jakości życia i tendencję do poprawy podczas kolejnych wizyt.

Na podstawie najnowszych wytycznych (EAU MIBC 2024, ESMO 2024, NCCN 2024), jako komparator dla niwolumabu w połączeniu z cisplatyną i gemcytabiną w analizowanym wskazaniu wybrano gemcytabinę w połączeniu z cisplatyną ± terapia podtrzymująca awelumabem. W opinii ekspertów klinicznych do terapii podtrzymującej awelumabem kwalifikuje się ok. 90% pacjentów bez progresji choroby podczas stosowania gemcytabiny w połączeniu z cisplatyną.

Aktualnie w Polsce produkt Opdivo® (niwolumab) jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w leczeniu raka nerki, raka urotelialnego, niedrobnokomórkowego raka płuc, międzybłoniaka opłucnej, odpornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina, płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi, płaskonabłonkowego raka jamy ustnej, gardła lub krtani, czerniaka skóry lub błon śluzowych, raka przetyku, raka połączenia żołądkowo-przetykowego, zaawansowanego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przetykowego oraz zaawansowanego raka jelita grubego (Obwieszczenie MZ).

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie wskazań refundacyjnych (w ramach istniejącego programu lekowego B.141.FM Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym) dla niwolumabu finansowanego w ramach grupy limitowej 1144.0, Niwolumab w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego.

Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego (zgodnie z projektem badania CheckMate 901 i powszechną praktyką kliniczną w wielu krajach) stosowanie niwolumabu w ramach terapii skojarzonej jest ograniczone do maksymalnie 24 miesięcy (jeśli nie wystąpiła wcześniej progresja choroby lub objawy toksyczności niemożliwe do zaakceptowania) w porównaniu do braku takiego ograniczenia w przypadku awelumabu. Wprowadzenie maksymalnej długości terapii jest korzystne z punktu widzenia płatnika - przewidywalna długość terapii pozwala na dokładne oszacowanie zużycia zasobów oraz poniesionych wydatków związanych z leczeniem pacjenta. Istotną zaletą schematu chemioimmunoterapii jest rozpoczęcie leczenia chemioterapią i immunoterapią w tym samym czasie, jak również docelowe stosowanie niwolumabu co 4 tygodnie w fazie monoterapii, tj. po zakończeniu chemioterapii (w porównaniu do awelumabu podawanego co 2 tygodnie), co w przypadku leków dostępnych w wybranych ośrodkach realizujących dany program lekowy jest znacznym ułatwieniem pod względem logistycznym dla pacjenta.

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena stosowania niwolumabu (Opdivo®) w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego u dorosłych chorych.

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

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli chorzy z nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem urotelialnym w pierwszej linii leczenia
Interwencja (I)	niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną (NIVO-CT)
Komparator (C)	gemcytabina w połączeniu z cisplatyną (GC) ± terapia podtrzymująca awelumabem
Efekty zdrowotne (O)	Ocena skuteczności: • przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS), • przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS), • jakość życia, • odpowiedź na leczenie. Ocena bezpieczeństwa: • zdarzenia niepożądane, • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia, • zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym.
Typ badań (S)	• badania randomizowane z grupą kontrolną; • opracowania wtórne; • badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

NIVO-CT - niwolumab + chemioterapia, tj. cisplatyna i gemcytabina; GC - gemcytabina + cisplatyna.

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych niwolumabu (Opdivo®) w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego u dorosłych chorych.

Definiowanie problemu decyzyjnego obejmuje opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego:

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

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

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

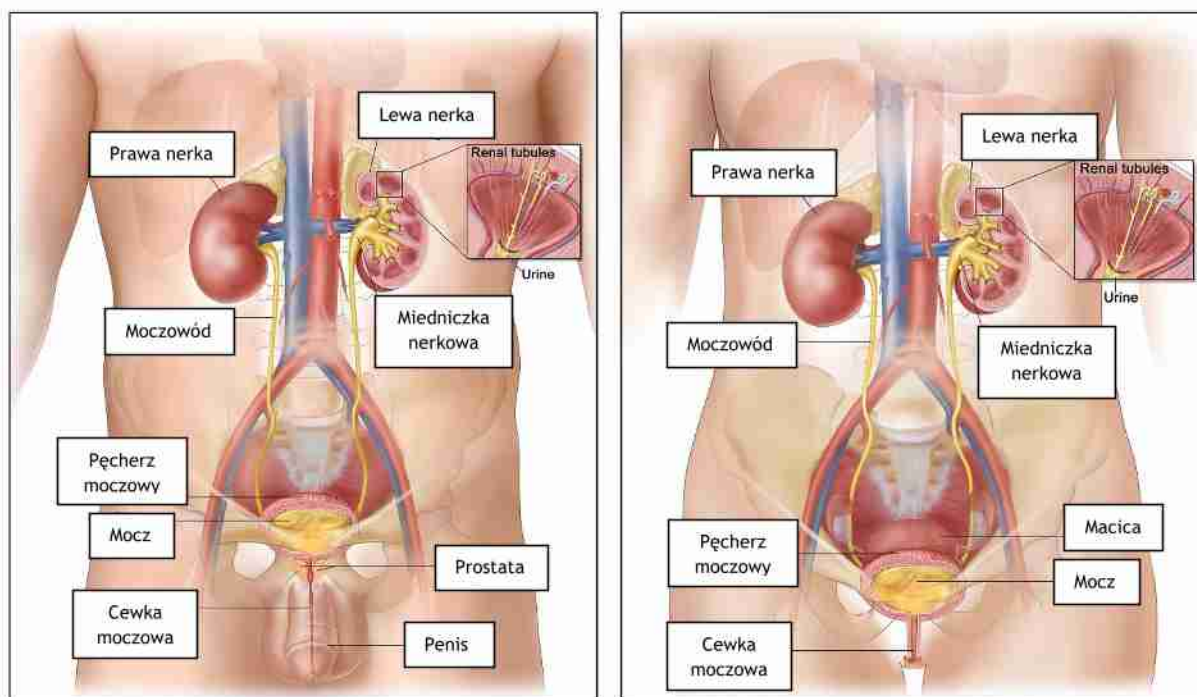
2 Problem zdrowotny

Raki urotelialne (prześciowonabłonkowe) zajmują szóste miejsce wśród najczęściej spotykanych nowotworów złośliwych oraz są drugim pod względem częstości występowania nowotworem urologicznym w krajach rozwiniętych (Siegel 2023).

Rak urotelialny może występować w obrębie (EAU UTUC 2024):

- dolnych dróg moczowych:
 - pęcherza moczowego;
 - cewki moczowej;
- górnych dróg moczowych:
 - układu kielichowo-miedniczkowego (UKM);
 - moczowodów.

Rys. 1. Schemat budowy męskiego (po lewej) i żeńskiego (po prawej) układu moczowego (NCI BC 2024).



© 2010 Terese Winslow
U.S. Govt. has certain rights

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) oraz Europejskiego Stowarzyszenia Urologii (EAU, ang. *European Association of Urology*), rak pęcherza stanowi blisko 92% wszystkich raków prześciowonabłonkowych, będąc jednocześnie drugą najczęstszą chorobą nowotworową dróg moczowych. Natomiast raki miedniczki nerkowej, moczowodu oraz cewki moczowej są rzadkie, odpowiadają jedynie za ok. 8% raków urotelialnych (patrz Tab. 2; KRN Raporty).

Tab. 2. Raki urotelialne w podziale na ICD-10 - odsetek zachorowań w 2022 roku (KRN Raporty).

Raki urotelialne	ICD-10	Odsetek zachorowań
Miedniczka nerkowa	C65	4,6%
Moczowód	C66	2,4%
Pęcherz moczowy	C67	92,2%
Cewka moczowa	C68*	0,8%

* nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych narządów moczowych.

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

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Rak pęcherza moczowego (RPM; kod ICD-10: C67) jest zwykle nowotworem złośliwym rozwijającym się z nabłonka przejściowego dróg moczowych (90%). Raki płaskonabłonkowe stanowią <8%, a raki gruczolowe <2% raków pęcherza (Szczeklik 2020).

Rak pęcherza moczowego należy do częściej występujących nowotworów u starszych osób - jest czwarty pod tym względem wśród mężczyzn i ósmy wśród kobiet. Nowotwory pęcherza moczowego rozpoznawane są głównie u mężczyzn po 45. roku życia (98% przypadków). Największa zachorowalność obserwowana jest w grupie wiekowej 80-84 lata. Nowotwór ten trzykrotnie częściej występuje u mężczyzn niż u kobiet, częściej spotykany jest u rasy kaukaskiej niż czarnej. W momencie rozpoznania u około 75-85% procent chorych nowotwór ograniczony jest do pęcherza moczowego. U pozostałych 15-25% choroba jest stwierdzana w stadium z przerzutami odległymi (KRN PM).

Rak cewki moczowej (kod ICD-10: C68) jest rzadkim nowotworem układu moczowo-płciowego stanowiącym < 1% wszystkich nowotworów układu moczowo-płciowego (EAU UC 2024). Mimo, że cewka moczowa u kobiet jest znacznie krótsza niż u mężczyzn, pierwotny rak cewki moczowej u kobiet występuje czterokrotnie częściej, jest diagnozowany w piątej i szóstej dekadzie życia, a 85% guzów występuje u kobiet rasy kaukaskiej (KRN CM). W 75% przypadków jest to rak płaskonabłonkowy, w pozostałych - rak wywodzący się z nabłonka przejściowego dróg moczowych. Zwykle jest rozpoznawany >70. r. ż. Rozwój nowotworu zwykle poprzedza przewlekły stan zapalny (Szczeklik 2020).

Pierwotne raki miedniczki nerkowej i moczowodu (kod ICD-10: C65; C66) to nowotwory złośliwe wywodzące się z nabłonka przejściowego dróg moczowych (Szczeklik 2020).

2.1.1 Etiologia i patogeneza

Rak pęcherza moczowego

Etiologia raka pęcherza moczowego nie jest w pełni poznana. Istotną rolę odgrywają zaburzenia genetyczne (m.in. mutacje w obrębie genu TP53). Głównym czynnikiem ryzyka jest palenie papierosów (wzrost stężenia karcynogenów w moczu u palaczy). Do powstawania raka pęcherza moczowego mogą przyczyniać się również takie czynniki jak: narażenie na karcynogeny przemysłowe (chlorowane węglowodany alifatyczne, akroleina), ekspozycja na aminy aromatyczne (w okresie latencji: 5-40 lat, który zależy od czasu ekspozycji - min. 2-3 lata), nadmierne spożycie kawy, sztucznych środków słodzących oraz zarażenie *Schistosoma haematobium*. Ważną rolę może odgrywać stosowanie leków (fenacetyny, cyklofosfamidu lub pochodnych tiazolidynodionu) oraz napromienienie miednicy (Szczeklik 2020; Drewna 2018).

Nieprawidłowości genetyczne mogą bezpośrednio modyfikować ryzyko zachorowania na raka pęcherza moczowego lub zmieniać jego naturalny przebieg. W większości badań oceniających rolę dziedziczności wykazano niewielki wzrost ryzyka u krewnych osób chorych na raka pęcherza moczowego, szczególnie wśród tych, których krewnych pierwszego stopnia zdiagnozowano przed 60. rokiem życia (Lin 2006, Martin 2018, Plna 2001). Chociaż nawet osoby niepalące są narażone na zwiększone ryzyko, skala wzrostu ryzyka jest większa wśród palaczy (Lin 2006).

Rak pęcherza moczowego to w 90% przypadków rak urotelialny wywodzący się z nabłonka przejściowego. W zależności od morfologii i typu wzrostu wyróżnia się zmiany płaskie i brodawkowate. RPM dzieli się na postać nienaciekającą (ang. *non-muscle invasive bladder cancer*, NMIBC) i naciekającą (ang. *muscle invasive bladder cancer*). Podział RPM na NMIBC i MIBC jest najważniejszy ponieważ determinuje dalsze postępowanie (EAU MIBC 2024, EAU NMIBC 2024).

Rak cewki moczowej

W przypadku pierwotnego raka cewki moczowej u mężczyzn opisano różne czynniki predysponujące, w tym zwężenie cewki moczowej, przewlekłe podrażnienie po przerywanym cewnikowaniu/plastyce cewki moczowej, radioterapia z pól zewnętrznych EBRT, (ang. *external beam irradiation therapy*), implantacja nasion radioaktywnych, przewlekłe zapalenie cewki moczowej/zapalenie cewki moczowej po chorobach przenoszonych drogą płciową (tj. kłykcinach związanych z wirusem brodawczaka ludzkiego i liszaj twardzinowy. W raku cewki moczowej u kobiet, uchyłki cewki moczowej i nawrotowe zakażenia dróg moczowych są powiązane z pierwotnym rakiem cewki moczowej (EAU UC 2024).

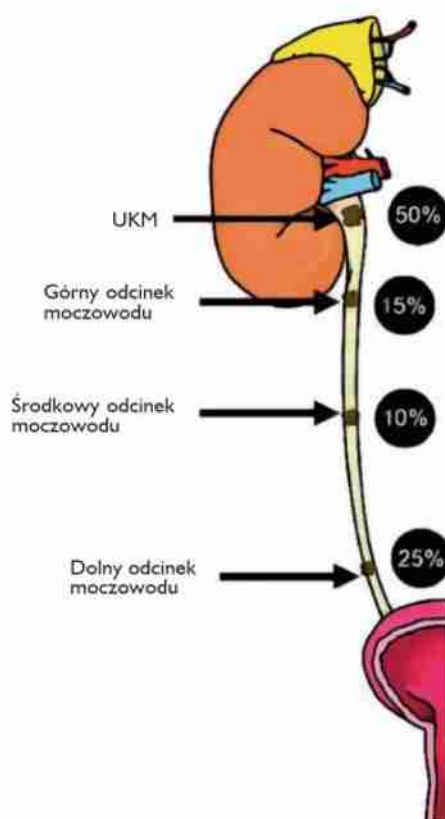
Rak górnych dróg moczowych (miedniczki nerkowej i moczowodu)

Rak urotelialny górnych dróg moczowych (ang. *upper urinary tract urothelial carcinoma*, UTUC) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z nabłonka dróg moczowych wyścielających układ kielichowo-miedniczkowy i moczowód. Stanowi ok. 5-10% wszystkich raków urotelialnych. Raki nieurotelialne górnych dróg moczowych są rzadkie i przeważnie mają charakter mieszany. Ponad 60% pacjentów w chwili rozpoznania ma stadium raka inwazyjnego (dla porównania w przypadku raka pęcherza moczowego - 15-20%). W 17% przypadków UTUC współistnieje z rakiem pęcherza moczowego. Dokładna etiologia raka

miedniczki nerkowej i moczowodu jest nieznana. Wśród czynników ryzyka, przyczyniających się do rozwoju UTUC wymieniane jest: palenie papierosów, aminy aromatyczne, zioła chińskie zawierające kwas arystolochowy (prowadzi do mutacji genu p53). UTUC rozwija się ponadto częściej u osób z nefropatią bałkańską (guzy mnogie lub obustronne), nefropatią arystolochową oraz nefropatią analgetyczną. W rzadkich przypadkach, głównie u osób z przewlekłym odmiedniczkowym zapaleniem nerek lub wieloletnią kamicą nerkową, rozwija się rak płaskonabłonkowy (Drewa 2018, Szczeklik 2020).

Uważa się, że nowotwory urotelialne górnych dróg moczowych, w tym miedniczki nerkowej i moczowodu, mają te same czynniki etiologiczne, co rak nabłonkowy pęcherza moczowego (Matsui 2005). Dlatego pacjenci z rakiem górnych dróg moczowych są obciążeni wysokim ryzykiem późniejszego rozwoju raka urotelialnego pęcherza moczowego (ACS 2024d).

Rys. 2. Częstość występowania raka urotelialnego w górnych drogach moczowych w danej lokalizacji (Drewa 2018).



2.1.2 Klasyfikacja

Zgodnie z obowiązującą w Polsce Międzynarodową Statystyczną Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ICD-10) skupiającą się na położeniu nowotworu, nowotwory dróg moczowych obejmują:

- C65 nowotwór złośliwy miedniczki nerkowej:
 - C65.0 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 ściana boczna pęcherza moczowego;
 - C67.3 ściana przednia pęcherza moczowego;
 - C67.4 ściana tylna pęcherza moczowego;
 - C67.5 szyja pęcherza moczowego
 - ujście wewnętrzne cewki moczowej;
 - C67.6 ujście moczowodu;
 - C67.7 moczownik;
 - C67.8 zmiana przekraczająca granice pęcherza moczowego;
 - C67.9 pęcherz moczowy, nieokreślony;
- C68 nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych narządów moczowych:
 - C68.0 cewka moczowa
 - C68.1 gruczoły cewki moczowej
 - C68.8 zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie układu moczowego
 - nowotwór złośliwy układu moczowego, którego punktu wyjścia nie można określić w kategoriach C64-C68.1.;
 - C68.9 układ moczowy, umiejscowienie nieokreślone (ICD-10).

Z kolei najnowsza Międzynarodową Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-11 obowiązująca od 1 stycznia 2022 r. na świecie (nie została wdrożona jeszcze w Polsce) bardziej skupia się na typie komórek nowotworowych niż ich położeniu:

- 2C91 nowotwory złośliwy miedniczki nerkowej:
 - 2C91.0 rak urotelialny miedniczki nerkowej;
 - 2C91.Y inne określone nowotwory złośliwe miedniczki nerkowej;
 - 2C91.Z nowotwory złośliwy miedniczki nerkowej, nieokreślone;
- 2C92 nowotwory złośliwy moczowodu:
 - 2C92.0 rak urotelialny moczowodu
 - 2C92.Y inne określone nowotwory złośliwe moczowodu;
 - 2C92.Z nowotwory złośliwy moczowodu, nieokreślone;
- 2C93 nowotwory złośliwe cewki moczowej lub gruczołu przycewkowego:

- 2C93.0 gruczolakorak cewki moczowej lub gruczołu przycewkowego;
- 2C93.1 rak płaskonabłonkowy cewki moczowej lub gruczołu przycewkowego;
- 2C93.2 rak urotelialny cewki moczowej lub gruczołu przycewkowego;
- 2C93.Y inne określone nowotwory złośliwe cewki moczowej i gruczołu przycewkowego;
- 2C93.Z nowotwory złośliwe cewki moczowej lub gruczołu przycewkowego, nieokreślone;
- 2C94 nowotwory złośliwe pęcherza moczowego:
 - 2C94.0 gruczolakorak pęcherza moczowego;
 - 2C94.1 rak płaskonabłonkowy pęcherza moczowego;
 - 2C94.2 rak urotelialny pęcherza moczowego;
 - 2C94.Y inne określone nowotwory złośliwe pęcherza moczowego;
 - 2C94.Z nowotwory złośliwe pęcherza moczowego, nieokreślone
- 2C95 nowotwór złośliwy przekraczający granice umiejscowienia w obrębie układu moczowego
 - 2C95.0 gruczolakorak przekraczający granice umiejscowienia w obrębie układu moczowego;
 - 2C95.1 raki płaskonabłonkowy przekraczające granice umiejscowienia w obrębie układu moczowego;
 - 2C95.2 rak urotelialny przekraczające granice umiejscowienia w obrębie układu moczowego;
 - 2C95.Y inne określone nowotwory złośliwe przekraczające granice umiejscowienia w obrębie układu moczowego;
 - 2C95.Z nowotwory przekraczające granice umiejscowienia w obrębie układu moczowego, nieokreślone;
- 2C9Z nowotwory złośliwe dróg moczowych, nieokreślone (w tym m. in. rak urotelialny nieokreślonej lokalizacji) (ICD-11).

2.1.2.1 Patomorfologia

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

Ponad 90% guzów nabłonka dróg moczowych ma swój początek w pęcherzu moczowym, pozostałe guzy wywodzą się z miedniczki nerkowej (~8%), moczowodu lub cewki moczowej (~2%) (Kaufman 2009).

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

Tab. 3. Typy histologiczne nowotworów złośliwych pęcherza moczowego (Krzakowski 2006, PTOK 2013).

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

RPM-rak pęcherza moczowego.

Rak urotelialny *in situ* (ang. *carcinoma in situ*, CIS) jest zmianą płaską, nieinwazyjną o wysokim stopniu złośliwości. Opisane zmiany mogą zostać błędnie zinterpretowane jako zmiany zapalne podczas cystoskopii, jeśli nie wykonano biopsji. CIS jest często wieloogniskowy i może występować w pęcherzu moczowym, górnych drogach moczowych, przewodach sterczykowych i sterczykowej cewce moczowej. Z klinicznego punktu widzenia CIS można sklasyfikować jako (EAU NMIBC 2024):

- pierwotny: izolowany CIS bez wcześniejszych lub współistniejących guzów brodawkowatych i bez wcześniejszych CIS;
- wtórny: CIS wykryty podczas obserwacji pacjentów z wcześniejszymi guzami, które nie były CIS;
- równoczesny: CIS w obecności jakiegokolwiek innego guza urotelialnego w pęcherzu.

Podział uwzględniający patologię/budowę molekularną urotelialnego raka pęcherza moczowego w oparciu o klasyfikację WHO z 2016 r. przedstawiono w Tab. 4 (ESMO 2022).

Tab. 4. Klasyfikacja patologiczna raka urotelialnego pęcherza moczowego - klasyfikacja guzów dróg moczowych według klasyfikacji WHO z 2016 r. (ESMO 2022).

Inwazyjne rak urotelialny	Nieinwazyjne rak urotelialny
Zagnieżdżony	Rak urotelialny <i>in situ</i>
Mikrotorbielowaty	Urotelialny rak brodawkowaty niskiej złośliwości
Mikrobrodawkowaty	Urotelialny rak brodawkowaty wysokiej złośliwości
Przypominający nabłoniaka limfatycznego	Urotelialny nowotwór brodawkowaty o niskiej złośliwości
Plazmacytoidalny/komórka sygnetowa/rozproszony	
Mięsakowaty	
Komórka gigantyczna	
Słabo zróżnicowany	
Bogaty w lipidy	

Inwazyjne rak urotelialny	Nieinwazyjne rak urotelialny
Jasnokomórkowy	

2.1.2.2 Ocena stopnia zaawansowania klinicznego

Rak pęcherza moczowego

Ocena stopnia zaawansowania klinicznego RPM jest głównym elementem przy podejmowaniu decyzji terapeutycznej. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi ESMO z 2022 r. (ESMO 2022) obowiązującym narzędziem służącym do oceny zaawansowania klinicznego jest ósma edycja klasyfikacji *Union for International Cancer Control* (UICC) TNM z 2017 roku. Klasyfikacja uwzględniona 3 kryteria: charakterystykę guza (T), stan węzłów chłonnych (N) oraz obecność (lub brak) przerzutów odległych (M) (Tab. 5) (Klasyfikacja TNM raka pęcherza moczowego, ESMO 2022).

Tab. 5. Klasyfikacja UICC TNM raka pęcherza moczowego z 2017 roku (ESMO 2022, EAU MIBC 2024, EAU NIMBC 2024).

Kategoria	Charakterystyka
T - Guz pierwotny	
TX	Brak możliwości oceny guza pierwotnego
T0	Nie stwierdza się obecności guza pierwotnego
Ta	Nieinwazyjny rak brodawczakowaty
Tis	<i>Carcinoma in situ</i> (rak śródnabłonkowy „płaski”)
T1	Guz nacieka podnabłonkową tkankę łączną
T2	Guz nacieka mięśniówkę właściwą ściany pęcherza
T2a	Guz nacieka mięśniówkę właściwą w części powierzchniowej (wewnętrzna połowa grubości)
T2b	Guz nacieka mięśniówkę właściwą w części głębokiej (zewnątrzna połowa grubości)
T3	Guz nacieka tkanki około pęcherzowe
T3a	Mikroskopowo
T3b	Makroskopowo (naciek pozapęcherzowy)
T4	Guz nacieka ≥ 1 z okolic: gruczoł krokowy, pęcherzyki nasienne, macicę, pochwę, ścianę miednicy, powłoki brzuszne
T4a	Guz nacieka gruczoł krokowy, pęcherzyki nasienne, macicę, pochwę
T4b	Guz nacieka ścianę miednicy, powłoki brzucha
N - Regionalne węzły chłonne	
NX	Brak możliwości oceny regionalnych węzłów chłonnych
N0	Nie stwierdza się obecności przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych
N1	Pojedynczy przerzut do regionalnych węzłów chłonnych w miednicy mniejszej (węzły podbrzusne, załonowe, biodrowe zewnętrzne lub przedkrzyżowe)
N2	Przerzuty w licznych węzłach chłonnych w miednicy mniejszej (węzły podbrzusne, załonowe, biodrowe zewnętrzne lub przedkrzyżowe)
N3	Przerzuty w węzle chłonnym biodrowym wspólnym
M - Przerzuty odległe	
M0	Nie stwierdza się obecności przerzutów odległych

Kategoria	Charakterystyka
M1a	Stwierdza się przerzuty w pozaregionalnych węzłach chłonnych
M1b	Stwierdza się obecność przerzutów odległych

System klasyfikacji *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) TNM wprowadza 6-stopniowy podział zaawansowania choroby, w którym wyróżniane są nowotwory nienaciekające mięśniówki (Ta-T1, Tis) oraz nowotwory naciekające mięśniówkę pęcherza (T2a-T4b) (Tab. 6).

Okolo 75% chorych z rakiem pęcherza moczowego ma nowotwór nienaciekający mięśniówki (NMIBC, ang. *non-muscle-invasive bladder cancer*). U większości pacjentów z nowotworem naciekającym mięśniówkę pęcherza (MIBC, ang. *muscle-invasive bladder cancer*) jest diagnozowanych z pierwotnie inwazyjnym rakiem pęcherza moczowego, a u 15% pacjentów występował wcześniej NMIBC (w szczególności wysokiego ryzyka). Wszystkie MIBC uważane są za nowotwory wysokiego ryzyka (ESMO 2022). Niskie lub wysokie ryzyko NMIBC ustalane jest w oparciu o klasyfikację WHO z 2016 r.

Na podstawie stopnia zaawansowania TNM, raka pęcherza moczowego i raka dróg moczowych można klinicznie sklasyfikować jako nieinwazyjny (stadium 0), nienaciekający mięśnie (NMIBC lub NMIUC; stopień I), naciekający mięśnie (MIBC lub MIUC; stadia II-III) i przerzutowy (rak pęcherza moczowego z przerzutami [mUC]; stopień IV) (ACS 2024).

Tab. 6. Stopnie zaawansowania klinicznego raka pęcherza moczowego według TNM (ACS 2024b).

Stopień zaawansowania	T	N	M
Oa	Ta	N0	M0
Ois	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2a-b	N0	M0
IIIa	T3a-b, T4a	N0	M0
	T1-4a	N1	M0
IIIb	T1-4a	N2-3	M0
IVa	T4b	N0	M0
	Każde T	Każde N	M1a
IVb	Każde T	Każde N	M1b

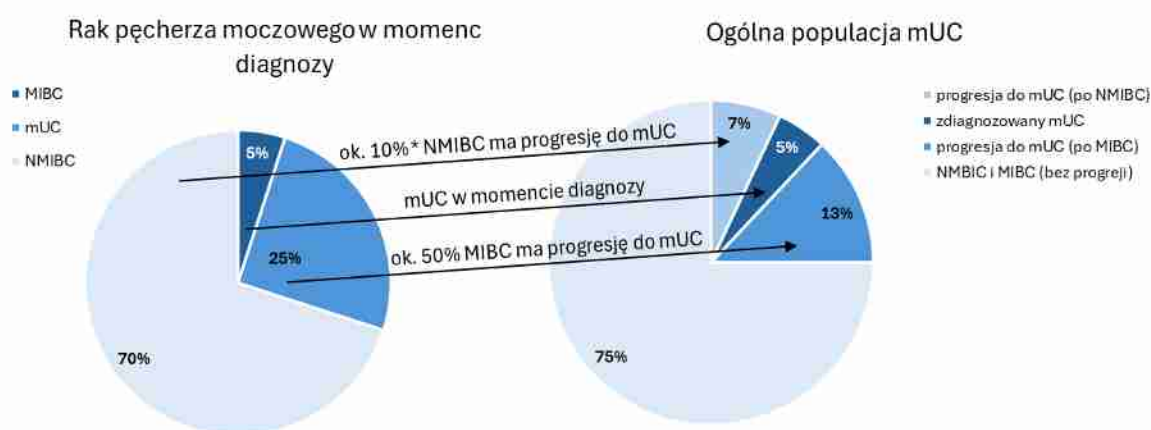
SEER to kolejny system oceny stopnia zaawansowania nowotworu powszechnie stosowany w rejestrach nowotworów, składający się z pięciu głównych kategorii w zależności od stopnia rozprzestrzeniania się (NCI 2022, NCI SEER¹):

- in situ - obecne są nieprawidłowe komórki, ale nie rozprzestrzeniły się na pobliską tkankę; stanowi ok. 47% przypadków raka pęcherza moczowego w chwili rozpoznania;

¹ na podstawie danych za 2021 r.

- zlokalizowany - rak ogranicza się do miejsca, w którym się rozpoczął, bez oznak rozprzestrzenienia się; stanowi ok. 36% przypadków raka pęcherza moczowego w chwili rozpoznania;
- regionalny - rak rozprzestrzenił się na pobliskie węzły chłonne, tkanki lub narządy; stanowi ok. 7% przypadków raka pęcherza moczowego w chwili rozpoznania;
- odległy - rak rozprzestrzenił się na odległe części ciała; stanowi ok. 6% przypadków raka pęcherza moczowego w momencie rozpoznania, przy czym ok. 10% przypadków NMIBC i ok. 50% przypadków MIBC przechodzi do stadium odległego/przerzutowego (Rys. 3) (Patel 2020; Samnani 2021);
- nieokreślony/nieznany - nie ma wystarczających informacji, aby określić stadium; stanowi ok. 4% przypadków raka pęcherza moczowego w chwili rozpoznania.

Rys. 3. Stopień zaawansowania i klasyfikacja kliniczna raka pęcherza moczowego (opracowanie własne na podstawie danych literaturowych).



Opracowanie na podstawie: ACS 2024b, Bilim 2022, Kim 2023, Patel 2020, Samnani 2021; NCI SEER.; *około 20% przypadków NMIBC przechodzi do MIBC, z czego ok. 50% przechodzi w przerzutowego raka pęcherza moczowego; MIBC: rak pęcherza moczowego naciekający mięśniówkę; NMIBC: nienaciekający rak pęcherza moczowego.

Rak cewki moczowej

U kobiet i mężczyzn rak cewki moczowej klasyfikuje się według 8. edycji klasyfikacji TNM (Tab. 7). Należy zauważyć, że w przypadku raka urotelialnego prostaty istnieje odrębny system klasyfikacji TNM.

Tab. 7. Klasyfikacja TNM raka cewki moczowej (EAU UC 2024).

Kategoria	Charakterystyka
T - Guz pierwotny	
TX	Brak możliwości oceny guza pierwotnego
T0	Nie stwierdza się obecności guza pierwotnego
Cewka moczowa (męska i żeńska)	
Ta	Nieinwazyjny rak brodawczakowaty, polipowaty lub brodawkowaty

Kategoria	Charakterystyka
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> (rak śródnabłonkowy „płaski”)
T1	Guz nacieka podnabłonkową tkankę łączną
T2	Guz nacieka którekolwiek z poniższych: ciało gąbczaste, prostatę, mięśnie okołocewkowe
T3	Guz nacieka którekolwiek z poniższych: ciało jamiste, naciek poza torebkę prostaty, przednią część pochwy, szyję pęcherza moczowego (przez ciągłość z gruczołu krokowego)
T4	Guz nacieka inne sąsiadujące narządy (naciekanie pęcherza moczowego)
Rak urotelialny prostaty (gruczołu krokowego, stercza)	
Tis pu	Carcinoma <i>in situ</i> , zajęcie cewki sterczowej
Tis pd	Carcinoma <i>in situ</i> , zajęcie przewodów wyprowadzających gruczołu krokowego
T1	Guz nacieka podnabłonkową tkankę łączną (tylko w przypadku guzów obejmujących cewkę stercza)
T2	Guz nacieka którykolwiek z poniższych: podścielisko gruczołu krokowego, ciało gąbczaste, mięsień okołocewkowy)
T3	Guz nacieka którekolwiek z poniższych: ciało jamiste, naciek poza torebkę prostaty, szyję pęcherza moczowego (przez naciek z gruczołu krokowego)
T4	Guz nacieka inne sąsiednie narządy (naciekanie pęcherza moczowego lub odbytnicy)
N - Miejscowe węzły chłonne	
NX	Nie ma możliwości oceny miejscowych węzłów chłonnych
N0	Brak przerzutów w miejscowych węzłach chłonnych
N1	Przerzut w pojedynczym węźle chłonnym
N2	Przerzut w wielu węzłach
M - Przerzuty odległe	
M0	Brak przerzutów odległych
M1	Przerzut odległy

Rak miedniczki nerkowej i moczowodu (górne drogi moczowe)

Klasyfikację TNM raka urotelialnego górnych dróg moczowych przedstawiono w Tab. 8.

Tab. 8. Klasyfikacja TNM raka urotelialnego górnych dróg moczowych (EAU UTUC 2024).

Kategoria	Charakterystyka
T - Guz pierwotny	
TX	Brak możliwości oceny guza pierwotnego
T0	Nie stwierdza się obecności guza pierwotnego
Ta	Nieinwazyjny rak brodawczakowaty
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> (rak śródnabłonkowy „płaski”)
T1	Guz nacieka podnabłonkową tkankę łączną
T2	Guz nacieka mięśniówkę
T3	(Miedniczka nerkowa) Guz nacieka poza mięśniówkę do otokomiednicowej tkanki tłuszczowej lub miąższu nerki (Moczowód) Guz nacieka poza mięśniówkę do tkanki tłuszczowej otokomoczowodowej

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

2.1.3 Rozpoznawanie

Rak pęcherza moczowego

Początkowo przebieg jest bezobjawowy. Najczęściej RPM manifestuje się bezbolesnym krwimoczem lub krwinkomoczem i dolegliwościami ze strony dolnych dróg moczowych (ang. *lower urinary tract symptoms*, LUTS). Ponadto występują nawracające zakażenia układu moczowego, dolegliwości bólowe podbrzusza, następuje spadek masy ciała itd. (Drewa 2018).

Badanie kliniczne potencjalnego przypadku raka pęcherza moczowego rozpoczyna się od pełnego wywiadu pacjenta, obejmującego narażenie na czynniki środowiskowe i badanie fizykalne. Wyniki badania fizykalnego zazwyczaj nie są niczym niezwykłym, chociaż w zaawansowanych przypadkach może występować wyczuwalny guz (Degeorge 2017). Dlatego w celu potwierdzenia lub wykluczenia rozpoznania konieczna jest pełna ocena urologiczna. Testy służące ocenie i diagnostyce raka pęcherza moczowego obejmują:

- analizę moczu: w przypadku pacjentów z objawami ze strony układu moczowego wykonuje się badanie mikroskopowe i ogólne moczu, a także test chemiczny paskowy w celu wykrycia krwimoczu lub infekcji (Degeorge 2017);
- cystoskopię: bezpośrednia wizualizacja cewki moczowej i nabłonka pęcherza moczowego za pomocą **cystoskopii jest uważana za złoty standard** we wstępnej diagnostyce i ocenie stopnia zaawansowania raka pęcherza moczowego (Kaufman 2009, NCCN 2024);
- cytologię: cytologia moczu, którą wykorzystuje się do wykrywania nieprawidłowych lub nowotworowych komórek w moczu, jest powszechnie stosowana jako uzupełnienie cystoskopii w celu potwierdzenia niejasnej diagnozy (Kaufman 2009, NCCN 2024). Cytologia moczu charakteryzuje się wysoką swoistością (95-100%), ale niską czułością w wykrywaniu raka pęcherza moczowego (66-79%) i jest najbardziej pomocna w diagnostyce guzów o wysokim stopniu złośliwości oraz raka *in situ* (Degeorge 2017, Kaufman 2009, EAU MIBC 2024).

Po wykryciu zmiany za pomocą cystoskopii, wykonuje się badanie oburęczne i przezcewkową resekcję nowotworu pęcherza moczowego (ang. *transurethral resection of the bladder tumour*, TURBT), pobierając próbki sąsiadujących mięśni w celu oceny głębokości nacieku mięśni. Po ustaleniu rozpoznania i stadium klinicznego raka pęcherza moczowego, można zastosować dodatkowe badania obrazowe w celu dalszej oceny pod kątem choroby przerzutowej (Degeorge 2017). Wykrywanie przerzutów do węzłów chłonnych ma ograniczoną czułość i swoistość, ale techniki diagnostyczne, w tym tomografia komputerowa (CT), rezonans magnetyczny (MRI) i pozytronowa tomografia emisyjna 18F-fluorodeoksyglukozy (FDG-PET) w połączeniu z tomografią komputerową mogą zidentyfikować przerzuty do węzłów chłonnych, jeśli są wystarczająco duże (EAU MIBC 2023, Lotan 2024). CT i MRI to podstawowe techniki diagnostyczne stosowane odpowiednio do wykrywania przerzutów do płuc i wątroby (EAU MIBC 2023). W momencie rozpoznania inwazyjnego raka pęcherza moczowego przerzuty do kości i mózgu są rzadkie; w związku z tym nie zaleca się rutynowo scyntygrafii kości ani obrazowania mózgu, chyba że u pacjentów występują objawy ze strony układu kostnego lub niewyjaśnione zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej w surowicy (EAU MIBC 2023, Lotan 2024).

Rak cewki moczowej

Najpopularniejszym badaniem diagnostycznym wykorzystywanym przy podejrzeniu guza cewki moczowej jest cystoskopia. Zabieg wykonywany jest najczęściej w znieczuleniu miejscowym lub dożylnym i polega na wprowadzeniu do cewki moczowej cystoskopu z systemem wizyjnym umożliwiającym ocenę wizualną ścian pęcherza moczowego. Przy zmianach o niejednoznacznym charakterze pobiera się wycinek do badania za pomocą specjalnych kleszczyków. Kiedy w innych badaniach obrazowych (np. USG przez ścianę brzucha) widoczny jest jednoznaczny obraz zmiany nowotworowej w cewce moczowej, można ominąć wykonanie diagnostycznej cystoskopii i zakwalifikować pacjenta bezpośrednio do zabiegu (KRN CM).

Cytologia osadu moczu jest to badanie jego składu komórkowego i jest najczęściej wykorzystywanym badaniem laboratoryjnym zarówno w diagnostyce, jak i w obserwacji pacjenta po leczeniu. Polega na mikroskopowej ocenie osadu moczu uzyskanego od pacjenta i wykrywaniu złuszczonych komórek nowotworowych uwolnionych z guza, które są następnie wydalone z moczem (KRN CM).

W ostatnich latach wprowadzono do użytku szereg testów molekularnych, polegających na wykrywaniu w moczu markerów nowotworowych (KRN CM).

Rak górnych dróg moczowych

Najczęstszym objawem jest izolowany krwimocz (80% pacjentów) z obecnością podłuznych skrzeplin (odlew światła moczowodu). Ból w okolicy lędźwiowej występuje w przypadku wodonercza (z poszerzeniem lub bez poszerzenia moczowodu) i/lub w zaawansowanych stadiach UTUC z uwagi na nacieki nowotworowe. Około 30% UTUC jest rozpoznawanych przypadkowo w trakcie diagnostyki obrazowej z innego powodu. Kluczowe w rozpoznaniu UTUC jest uro-TK. Uro-TK oraz MRI pozwalają na wykrycie zmian w świetle dróg moczowych o średnicy > 1 cm (czułość około 75%). Obecność komórek atypowych w cytologii moczu, przy braku zmian w uretrocystoskopii, może wskazywać na ognisko UTUC, wtedy należy wykonać ureterorenoskopię (URS) giętą aparaturą umożliwiającą ocenę moczowodu i 90% UKM (Drewa 2018).

2.1.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny i rokowanie

Rak pęcherza moczowego

W przypadku rozpoznania raka pęcherza moczowego zwykle występują następujące objawy podmiotowe i przedmiotowe (Szczeklik 2020):

- masywny krwimocz, często z obecnością skrzepów. Krwimocz ma często charakter przerywany. Skrzepy krwi blokujące odpływ moczu są przyczyną silnego bólu w okolicy lędźwiowej i nad spojeniem łonowym;
- częstomocz;
- bolesne parcie na mocz;
- guz w okolicy nadłonowej - w zaawansowanym stadium nowotworu.

Rak naciekający ujście moczowodu może spowodować także jednostronne wodonercze (Szczeklik 2020).

Najczęstszym objawem w NMIBC jest krwimocz. Stwierdzono, że widoczny krwimocz jest powiązany z wyższym stopniem rozpoznania choroby w porównaniu z niewidocznym krwimoczem. Raka in situ można podejrzewać u pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych, szczególnie objawami związanymi z podrażnieniem podczas oddawania moczu (EAU NMIBC 2024)

W przypadku MIBC najczęstszą dolegliwością jest bezbolesny, widoczny krwimocz. Inne objawy i objawy kliniczne obejmują niewidoczny krwimocz, parcie na mocz, bolesne oddawanie moczu, zwiększoną częstotliwość oraz w przypadku bardziej zaawansowanych nowotworów, ból miednicy i objawy związane z niedrożnością dróg moczowych (EAU MIBC 2024).

Rak pęcherza moczowego z przerzutami, czyli rak pęcherza moczowego w stadium IV, to zaawansowane stadium choroby, w którym guz rozprzestrzenił się na pobliskie obszary regionalne, takie jak węzły chłonne lub ściana miednicy, lub rak rozprzestrzenił się na odległe części ciała w wyniku przemieszczania się komórek nowotworowych się przez układ limfatyczny lub krew (ACS 2024, NCI 2023). Najczęstszymi miejscami przerzutów raka pęcherza moczowego są węzły chłonne, ściana miednicy lub brzucha, kości, płuca, wątroba i otrzewna (Degeorge 2017). W zależności od miejsca przerzutów u pacjentów z przerzutowym rakiem pęcherza moczowego może występować ból miednicy, pleców, brzucha lub kości, zmniejszony apetyt i utrata masy ciała, osłabienie i zmęczenie, uporczywy kaszel, żółtaczka, obrzęk limfatyczny lub obrzęk stóp (Cancer Research UK 2023; ACS 2024b).

Rokowanie w przypadku raka pęcherza moczowego zależy od wielu czynników:

- stadium raka, w tym czy guz nacieka ściany mięśniowe pęcherza moczowego (tj. nienaciekający lub naciekający mięśniówkę pęcherza moczowego);
- rodzaj raka pęcherza moczowego;
- stopnia złośliwości;
- wieku pacjent i ogólnego stanu zdrowia (NCI 2023).

Odsetek 5-letnich przeżyć dla raka pęcherza moczowego wynosi <50%. Rak nienaciekający po wstępnym leczeniu nawraca u 50-80% chorych, a następnie ulega progresji do raka inwazyjnego w 10-25% przypadków (Szczeklik 2020).

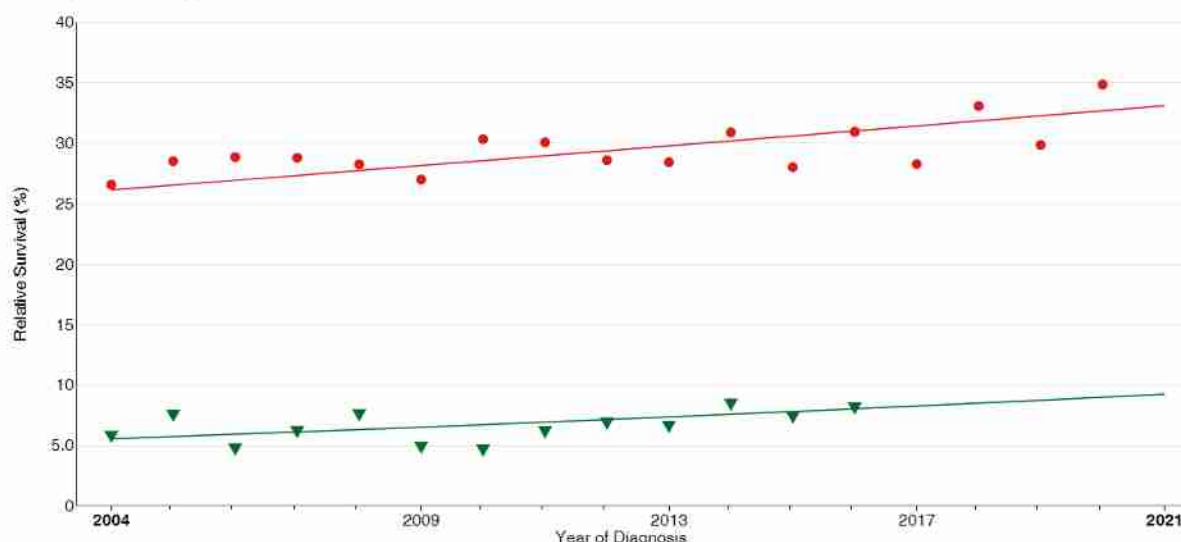
Wskaźnik względnego przeżycia 5-letniego informuje, jaki procent osób z tym samym rodzajem i stadium raka pęcherza moczowego przeżywa 5 lat od zdiagnozowania raka w porównaniu z pacjentami w całej populacji. W przypadku zlokalizowanego raka pęcherza moczowego 5-letni wskaźnik względnego przeżycia wynosi 71% (NCI 2023).

Wskaźniki 5-letniego względnego przeżycia w przypadku raka pęcherza moczowego w zależności od stadium choroby są następujące (NCI 2023, NCI Facts):

- 97,2% w przypadku raka *in situ* pęcherza moczowego (nieprawidłowe komórki znalezione w tkance wyścielającej wnętrze pęcherza);
- 71,7% w przypadku zlokalizowanego raka pęcherza moczowego (rak występuje tylko w pęcherzu);
- 39,5% w przypadku regionalnego raka pęcherza moczowego (rak rozprzestrzenił się poza pęcherz do pobliskich węzłów chłonnych lub narządów);
- **8,8% w przypadku raka pęcherza moczowego z przerzutami** (choroba odległa; rak rozprzestrzenił się poza pęcherz do odległej części ciała).

W ciągu ostatnich ~20 lat nie zaobserwowano istotnego wzrostu przeżywalności pacjentów z chorobą odległą lub z przerzutami (NCI SEER; Rys. 4). Ograniczona innowacja w zakresie pierwszej linii leczenia przerzutowego raka urotelialnego (mUC) pozostawiła samą cisplatynę jako główną opcję dla kwalifikujących się pacjentów. Niezmienne wskaźniki przeżycia dodatkowo podkreślają **niezaspokojone zapotrzebowanie na terapię o wyższej skuteczności wśród pacjentów z rakiem pęcherza moczowego, wykraczające poza samą chemioterapię opartą na cisplatynie** (Liu 2022). Połączenie terapii celowanej i chemioterapii wykazuje lepszą skuteczność niż sama terapia celowana lub chemioterapia (Liu 2022), co wykazano w nowych badaniach klinicznych, m. in. w **badaniu CheckMate 901** (van der Heijden 2023), tj. badaniu III fazy oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo niwolumabu w połączeniu z chemioterapią pierwszego rzutu (NIVO-CT) w porównaniu z chemioterapią gemcytabiną w połączeniu z cisplatyną (GC) w leczeniu raka urotelialnego z przerzutami. W badaniu CheckMate 901 u pacjentów stosujących NIVO-CT wykazano istotną klinicznie poprawę czasu przeżycia całkowitego (OS) o 2,8 miesiąca w porównaniu z GC (mediana OS: 21,7 mies. vs 18,9 mies.), jak również poprawę o 0,4 miesiąca przeżycia wolnego od progresji (PFS) w porównaniu z GC (mediana PFS: 7,9 mies. vs. 7,6 mies.).

Rys. 4. Wskaźniki względnego przeżycia raka pęcherza moczowego z przerzutami w latach 2004-2020 (NCI SEER).



Rak cewki moczowej

W momencie rozpoznania 95-98% pacjentów ma objawy. Najczęściej obserwuje się dyzurię (ból w trakcie oddawania moczu), zaburzenia oddawania moczu (utrudnienie, zatrzymanie moczu), krwawienie z cewki, wyczuwalny guz. Guz cewki moczowej należy rozważyć u zdrowej kobiety w średnim wieku, bez żadnej przeszłości urologicznej, u której wystąpiło zatrzymanie moczu (KRN CM).

Przeżycie całkowite jednoroczne i pięcioletnie wynosi odpowiednio 71% i 54%, a specyficzne dla nowotworu pięcio- i dziesięcioletnie 68% i 60%. W Europie nie ma różnic pomiędzy płciami w okresie całkowitego przeżycia (PTOK PTU 2022).

Rak miedniczki nerkowej i moczowodu

Rak miedniczki nerkowej i moczowodu charakteryzuje się występowaniem następujących objawów podmiotowych i przedmiotowych (Szczeklik 2020):

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

Odsetek 5-letnich przeżyć dla raka miedniczki nerkowej i moczowodu w stopniu I-II wynosi 40-87%, w stopniu III-IV - <33%, a w przypadku przerzutów do węzłów chłonnych i przerzutów odległych - <17% (Szczeklik 2020).

2.1.5 Epidemiologia

Raki urotelialne (przejściowonabłonkowe) zajmują szóste miejsce wśród najczęściej spotykanych nowotworów złośliwych oraz są drugim pod względem częstości występowania

nowotworem urologicznym w krajach rozwiniętych (Siegel 2023). Rak pęcherza stanowi 90-95% wszystkich raków urotelialnych i jest najczęstszym nowotworem układu moczowego. Nowotwory górnych dróg moczowych występują rzadko i stanowią 5-10% wszystkich nowotworów układu moczowego z szacowaną roczną zapadalnością w krajach zachodnich na poziomie 2 przypadków na 100 000 mieszkańców (EAU UTUC 2024). Wskaźnik ten wzrósł w ciągu kilku ostatnich dekad, co jest następstwem lepszej wykrywalności (Soria 2017, Almås 2021). Raki wywodzące się z układu kielichowo-miedniczkowego występują ok. 2 razy częściej niż guzy moczowodów, a w 10-20% przypadków odnajduje się guzy wieloogniskowe (Green 2013). W 11-36% przypadków z rakiem UKM współwystępuje rak *in situ* górnych dróg moczowych, a w 17% przypadków rak pęcherza moczowego (w tym zaobserwowano, że u 41% amerykańskich oraz u 4% chińskich mężczyzn odnotowano wcześniej RPM w wywiadzie) (Soria 2017, Cosentino 2013, Singla 2017). Po zastosowaniu leczenia nawrót raka pęcherza moczowego występuje w 22-47% przypadków raka urotelialnego układu moczowego w zależności od początkowego stopnia zaawansowania (Li 2010). Szczyt zachorowalności na raki urotelialne górnych dróg moczowych przypada na wiek 70-90 lat. Raki te ponadto dwa razy częściej występują u mężczyzn (Shariat 2011).

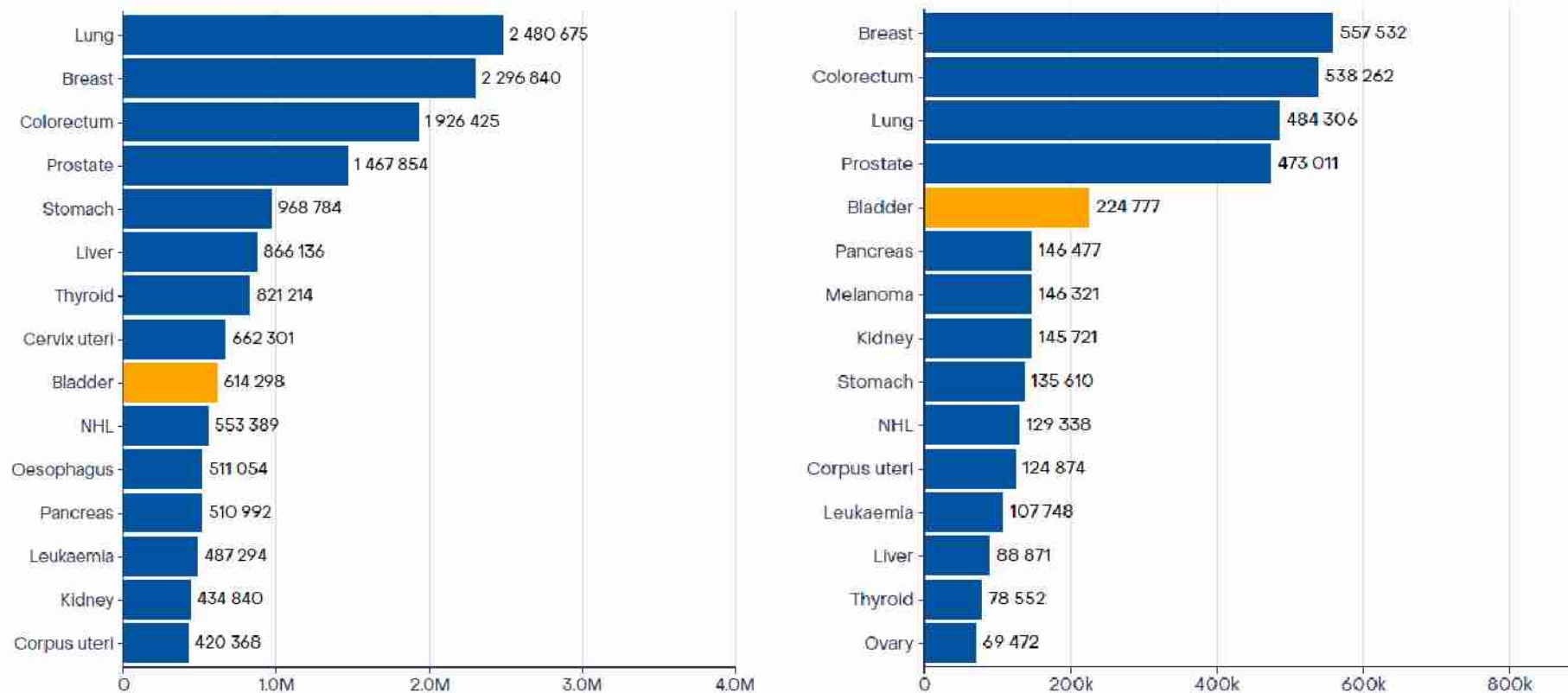
Blisko dwie trzecie pacjentów z rakiem urotelialnym ma w momencie diagnozy chorobę inwazyjną, u 15-25% chorych występują guzy pęcherza naciekające błonę mięśniową (Margulis 2009).

2.1.5.1 Zapadalność i umieralność w Europie i na świecie

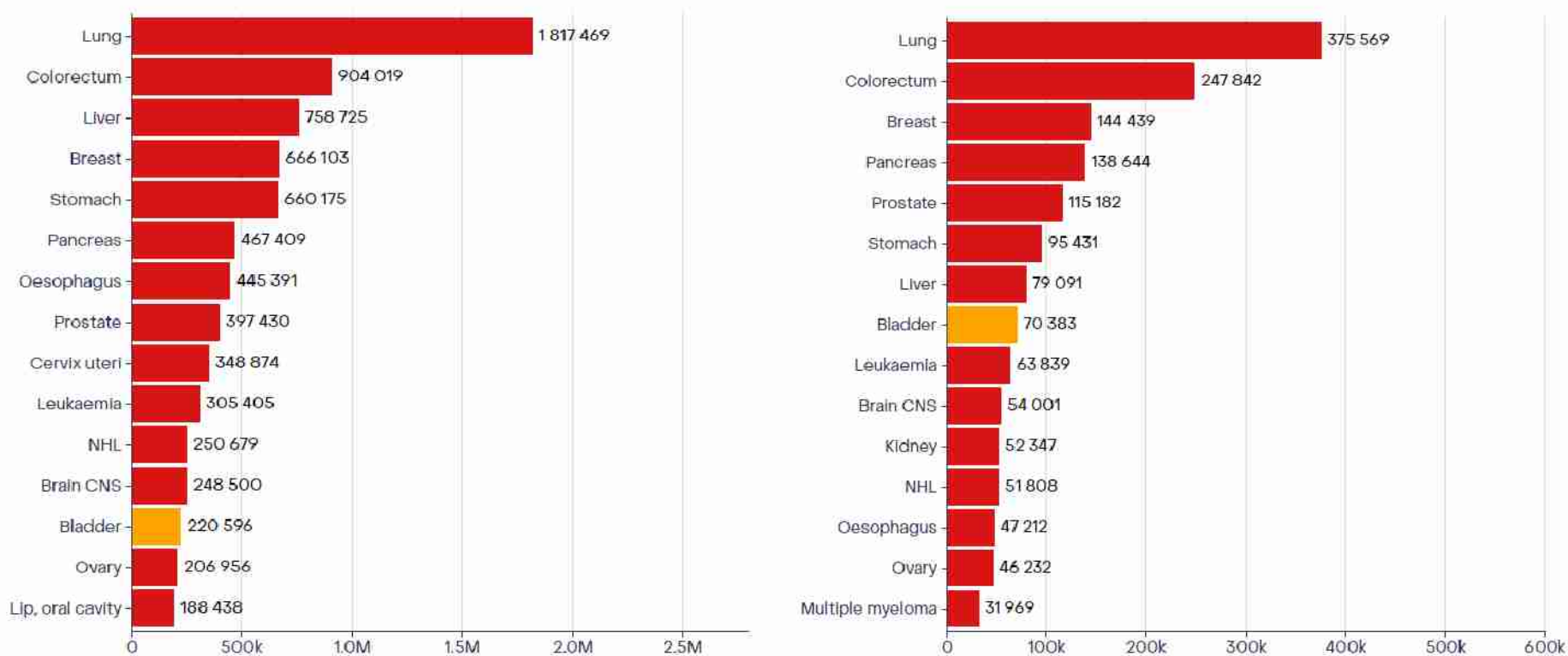
Na świecie rak pęcherza moczowego był dziewiątym najczęściej diagnozowanym nowotworem w 2022 r. (614 tys. zachorowań na raka pęcherza moczowego) oraz trzynastym nowotworem najczęściej prowadzącym do zgonu (221 tys. zarejestrowanych zgonów) - patrz Rys. 5 i Rys. 6 (GCO 2022).

W Europie rak pęcherza moczowego jest piątym najczęściej diagnozowanym nowotworem w 2022 r. (225 tys. zachorowań na raka pęcherza moczowego) oraz ósmym nowotworem najczęściej prowadzącym do zgonu (70 tys. zarejestrowanych zgonów) Rys. 5 i Rys. 6 (GCO 2022).

Rys. 5. Zachorowania na nowotwory na świecie (po lewej) i w Europie (po prawej) w 2022 r. (GCO 2022).



Rys. 6. Zgony na nowotwory na świecie (po lewej) i w Europie (po prawej) w 2022 r. (GCO 2022).



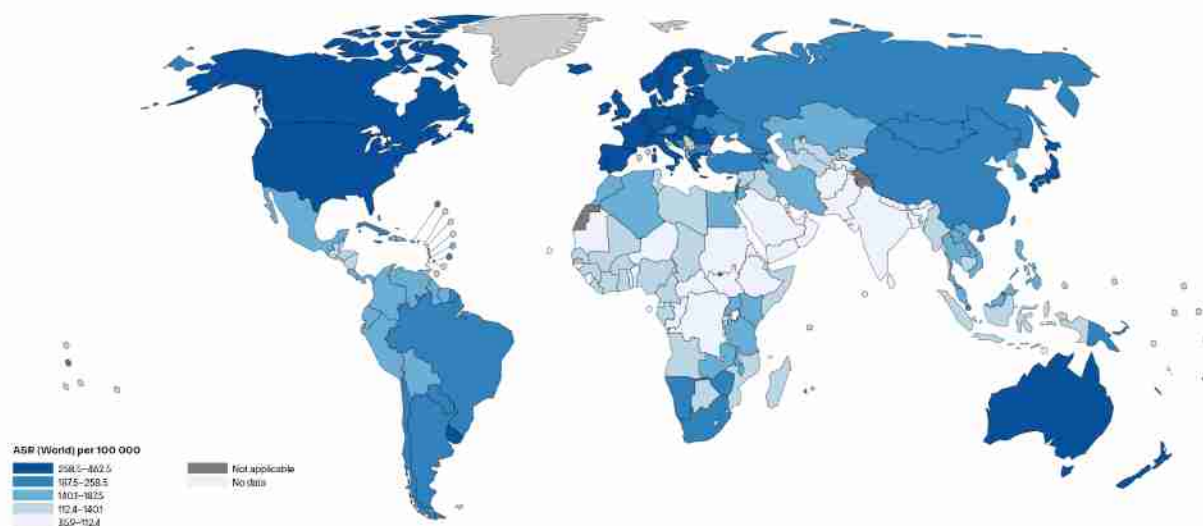
Standaryzowane współczynniki zapadalności i umieralności na raka pęcherza moczowego na świecie i w Europie w zależności od płci przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 9. Standaryzowane współczynniki zapadalności i umieralności na raka pęcherza moczowego na świecie i w Europie wg płci (GCO 2022).

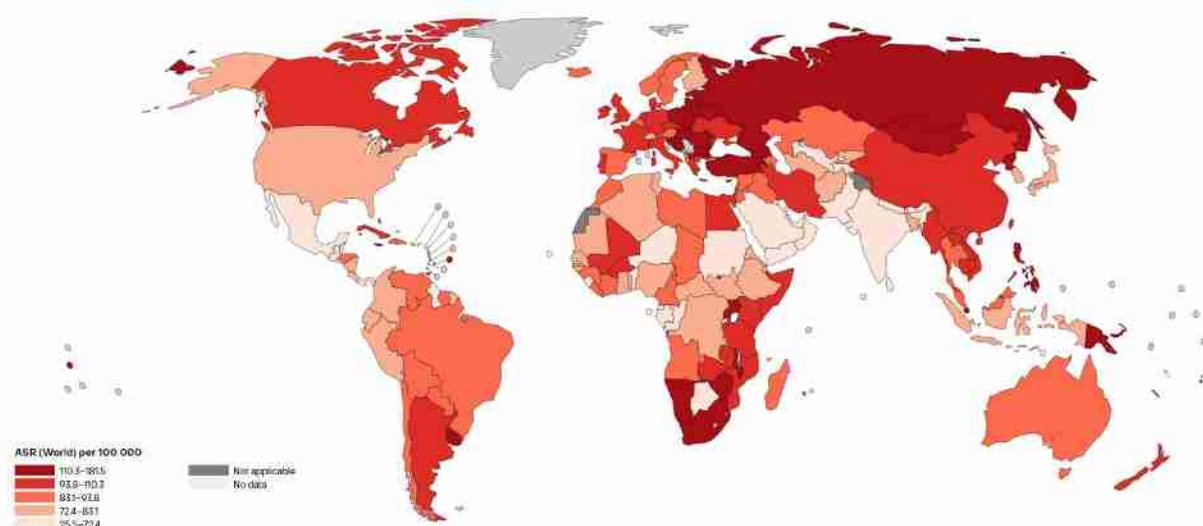
Płeć	Zapadalność (wsp./na 100 tys.)	Umieralność (wsp./na 100 tys.)
świat		
ogółem	5,6	1,8
mężczyźni	9,3	3,1
kobiety	2,4	0,8
Europa		
ogółem	12,0	3,0
mężczyźni	21,1	5,4
kobiety	5,0	1,2

Najwyższe standaryzowane wiekiem współczynniki zapadalności w odniesieniu do raka pęcherza moczowego w 2022 r. odnotowano w Europie: w Hiszpanii (19,3), Grecji (18,1), Włoszech (18,1), Holandii (17,4) i Danii (16,8).

Rys. 7. Standaryzowana względem wieku zapadalność na raka pęcherza moczowego na świecie w 2022 r. (GCO 2022).

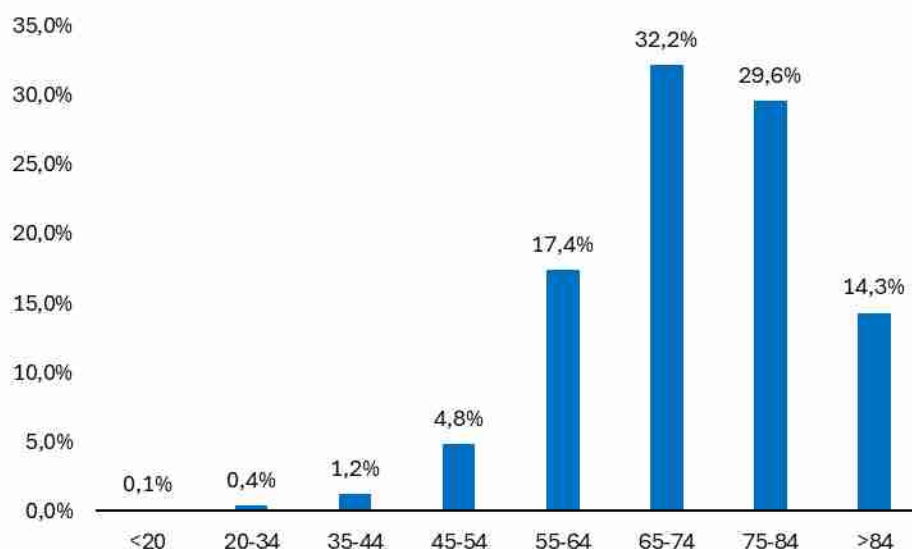


Rys. 8. Standaryzowana względem wieku umieralność na raka pęcherza moczowego w 2022 r. (GCO 2022).



Zgodnie z danymi SEER, nowotwór pęcherza moczowego występuje najczęściej u mężczyzn w wieku 65-74 lata (tylko nieco rzadziej w wieku 75-84 lata) - mediana wieku w momencie diagnozy wynosi 73 lata - patrz Rys. 9 (NCI Facts).

Rys. 9. Wiek chorych w momencie diagnozy raka pęcherza moczowego - procentowy udział poszczególnych grup wiekowych (NCI Facts).



Uwzględniając pochodzenie etniczne oraz podział na płeć, rak pęcherza najczęściej występuje u mężczyzn rasy kaukaskiej (niełatynoskich) - patrz Tab. 10.

Tab. 10. Wskaźniki zachorowalności (na 100 000 osób) na raka pęcherza moczowego w podziale na płeć i pochodzenie etniczne (NCI Facts).

	Mężczyźni	Kobiety
Rasa kaukaska (pochodzenie niełatynoskie)	37,7	9,3
Rasa afroamerykańska (pochodzenie niełatynoskie)	18,9	5,8
Azjaci/mieszkańcy Wysp Pacyfiku (pochodzenie niełatynoskie)	14,7	3,5
Indianie Amerykańscy/rdzenni mieszkańcy Alaski (pochodzenie niełatynoskie)	20,0	5,1
Latynosi/latynoski	17,0	4,7
Ogółem	31,6	7,8

2.1.5.2 Chorobowość w Europie i na świecie

Rak pęcherza moczowego jest odpowiednio piątym i szóstym najczęściej występującym nowotworem złośliwych w na świecie i w Europie². Według danych z bazy GLOBOCAN (baza przygotowana przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem) w 2022 r. pięcioletnia chorobowość na raka pęcherza moczowego wyniosła 1,9 mln na świecie i 750 tys. w Europie (co stanowi odpowiednio 3,6% i 5,6% ogólnej liczby chorych na nowotwory) (GCO 2022). W poniższej tabeli przedstawiono dane epidemiologiczne dotyczące chorobowości raka pęcherza moczowego na świecie i w Europie.

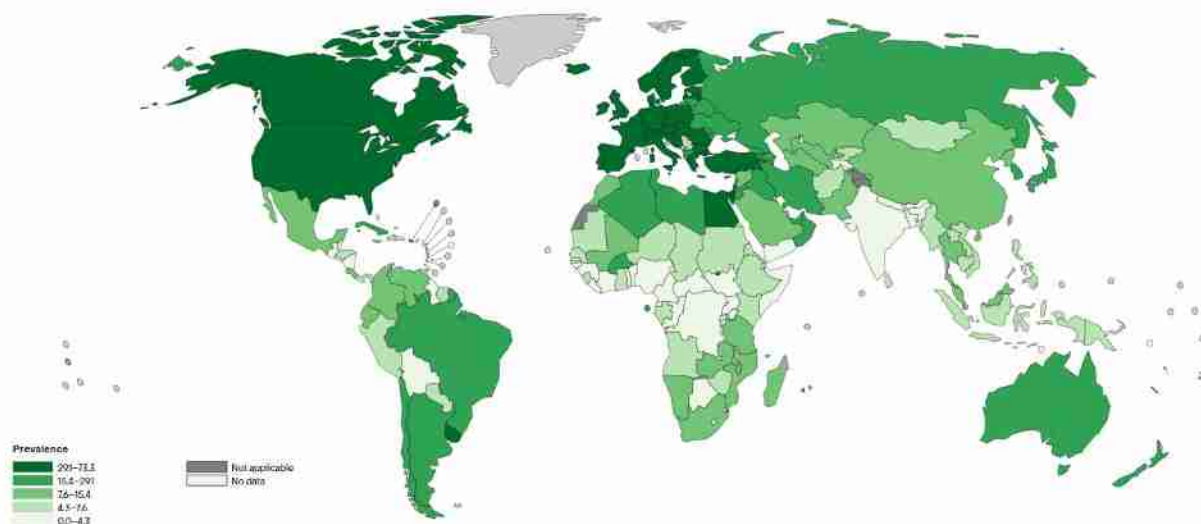
Tab. 11. Światowe i europejskie dane epidemiologiczne dotyczące 1-roczonej, 3-letniej i 5-letniej chorobowości na raka pęcherza moczowego w 2022 r. (GCO 2022).

Populacja	Świat	Europa
1-roczna chorobowość		
ogółem	491 243	192 627
mężczyźni	381 180	149 359
kobiety	110 063	43 268
3-letnia chorobowość		
ogółem	1 293 147	504 779
mężczyźni	1 006 948	392 456
kobiety	286 199	112 323
5-letnia chorobowość		
ogółem	1 950 315	758 094
mężczyźni	1 518 688	589 046
kobiety	431 627	169 048

Najwyższe współczynniki 5-letniej chorobowości w odniesieniu do raka pęcherza moczowego w 2022 r. odnotowano w Europie i Ameryce Północnej (GCO 2022).

² biorąc pod uwagę 5-letnią chorobowość.

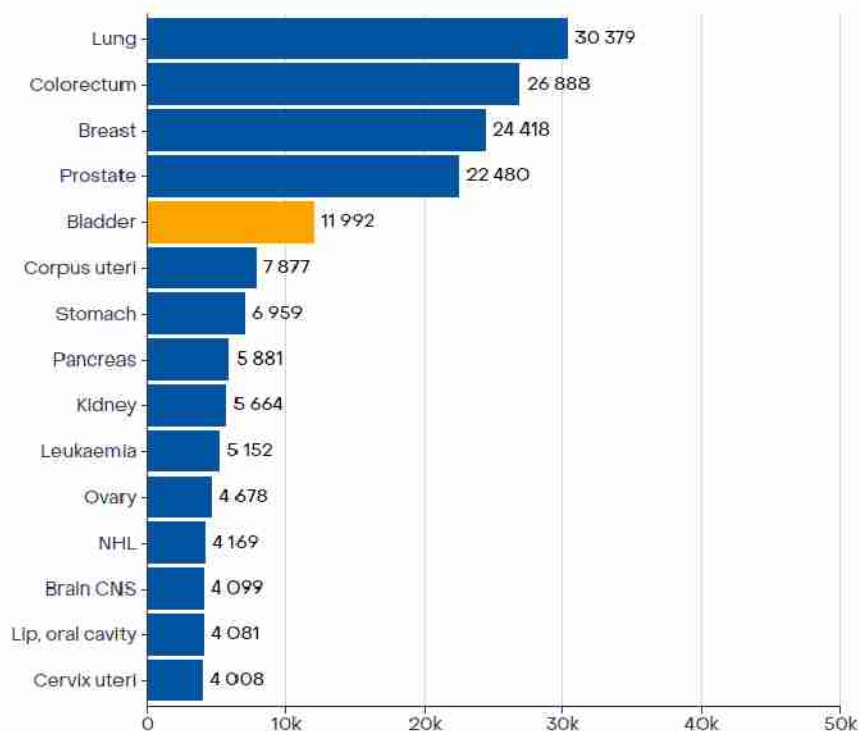
Rys. 10. 5-letnia chorobowość związana z rakiem pęcherza moczowego na świecie (GCO 2022).



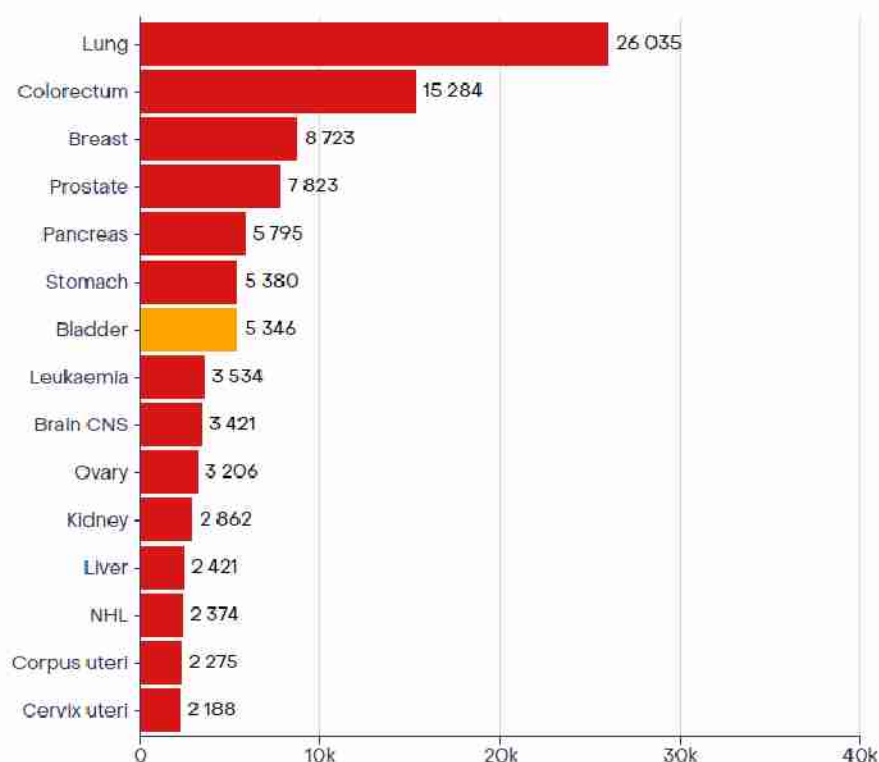
2.1.5.3 Zapadalność i umieralność w Polsce

W Polsce rak pęcherza moczowego był piątym najczęściej diagnozowanym nowotworem w 2022 r. (12 tys. zachorowań na raka pęcherza moczowego) oraz siódmym nowotworem najczęściej prowadzącym do zgonu (5 tys. zarejestrowanych zgonów) - Rys. 11 i Rys. 12 (GCO 2022).

Rys. 11. Zachorowania na nowotwory w Polsce (kobiety i mężczyźni) w 2022 r. (GCO 2022).



Rys. 12. Zgony na nowotwory w Polsce (kobiety i mężczyźni) w 2022 r. (GCO 2022).



Według szacunkowych danych z GLOBOCAN w Polsce w 2022 r. odnotowano blisko 12 tys. zachorowań na raka pęcherza moczowego, co stanowiło 5,7% ogólnej liczby zachorowań na nowotwory w Polsce. W 2022 r. w Polsce z powodu raka pęcherza moczowego zarejestrowano ponad 5 tys. zgonów, co stanowiło 4,5% ogólnej liczby zgonów z powodu nowotworów w Polsce.

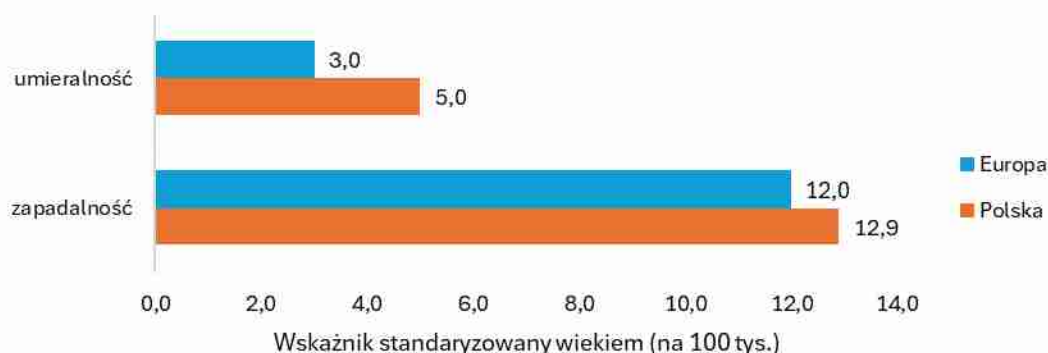
Tab. 12. Polskie dane epidemiologiczne dotyczące zapadalności i umieralności na raka pęcherza moczowego w 2022 r. (GCO 2022).

Płeć	Zapadalność		Umieralność	
	liczba	wsp./na 100 tys.*	liczba	wsp./na 100 tys.*
ogółem	11 922	12,9	5 346	5,0
mężczyźni	8 935	22,5	4 098	9,5
kobiety	3 057	5,8	1 248	1,9

* wskaźniki standaryzowane.

Standaryzowane współczynniki zapadalności i umieralności na raka pęcherza moczowego w Polsce są wyższe w porównaniu do wskaźników europejskich (GCO 2022) - Rys. 13.

Rys. 13. Wskaźniki zapadalności i umieralności na raka pęcherza moczowego w Polsce i w Europie w 2022 r. (opracowanie własne na podstawie GCO 2022).



Rak pęcherza w Polsce stanowi blisko 92% wszystkich raków przejściowonabłonkowych. Raki miedniczki nerkowej, moczowodu oraz cewki moczowej są rzadkie, odpowiadają jedynie za ok. 8% raków urotelialnych (KRN Raporty).

Na podstawie Krajowej Bazy Danych Nowotworowych prowadzonej przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie, zapadalność na nowotwory dróg moczowych (C65, C66, C67, C68) w Polsce stanowi ok. 4,3% zapadalności na wszystkie nowotwory i w 2022 r. wyniosła 7 458, w tym 1 970 nowych zachorowań u kobiet i 5 488 nowych zachorowań u mężczyzn, co stanowi odpowiednio 2,2% i 6,1% spośród wszystkich zachorowań na nowotwory. Surowy współczynnik zachorowalności dla kobiet i mężczyzn wyniósł odpowiednio 10,08 i 30,02, natomiast standaryzowany współczynnik zachorowalności - 3,95 i 14,63 (KRN Raporty). Liczbę nowych zachorowań na nowotwory dróg moczowych w latach 1999-2022 w Polsce zgodnie z Krajową Bazą Danych Nowotworowych przedstawiono w Tab. 13.

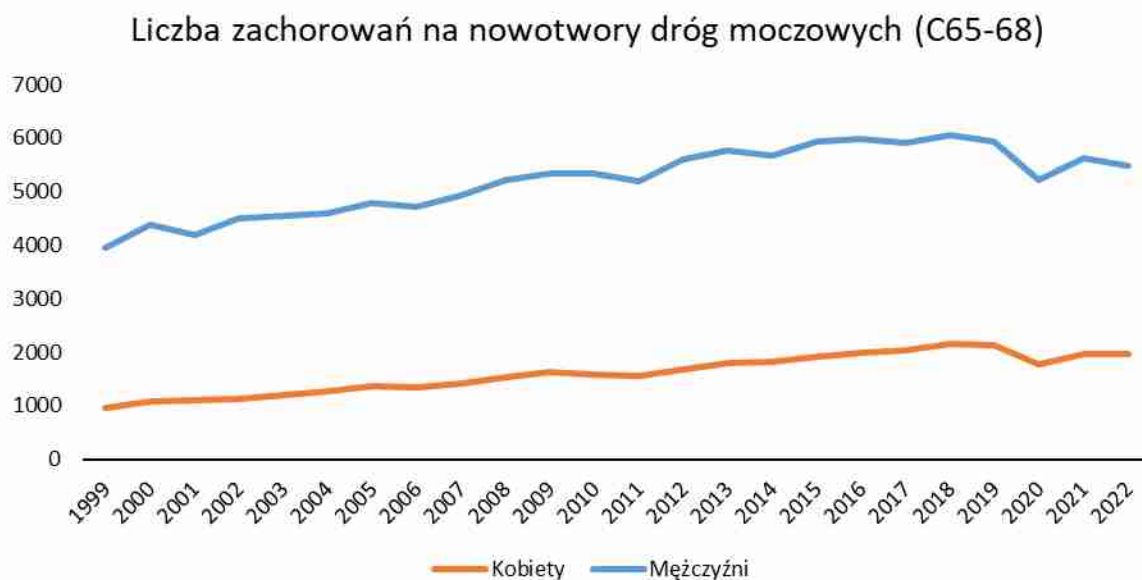
Zgodnie z danymi Krajowej Bazy Danych Nowotworowych rejestrowana śmiertelność z powodu nowotworów dróg moczowych (C65, C66, C67, C68) w Polsce to 4 180 zgonów w 2022 r. (4,3% zgonów z powodu wszystkich nowotworów), w tym 1 039 zgonów kobiet i 3 141 zgonów mężczyzn, co stanowi odpowiednio 2,3% i 6,1% spośród wszystkich zgonów nowotworowych. Surowy współczynnik umieralności dla kobiet i mężczyzn wyniósł odpowiednio 5,32 i 17,18, natomiast standaryzowany współczynnik umieralności - 1,69 i 7,78 (KRN Raporty). W poniższej tabeli przedstawiono liczbę zachorowań oraz liczbę zgonów z powodu raka dróg moczowych w latach 1999-2022 (KRN Raporty).

Tab. 13. Zachorowania i zgony na raka dróg moczowych (C65, C66, C67, C68) w Polsce w latach 1999-2022 (KRN Raporty).

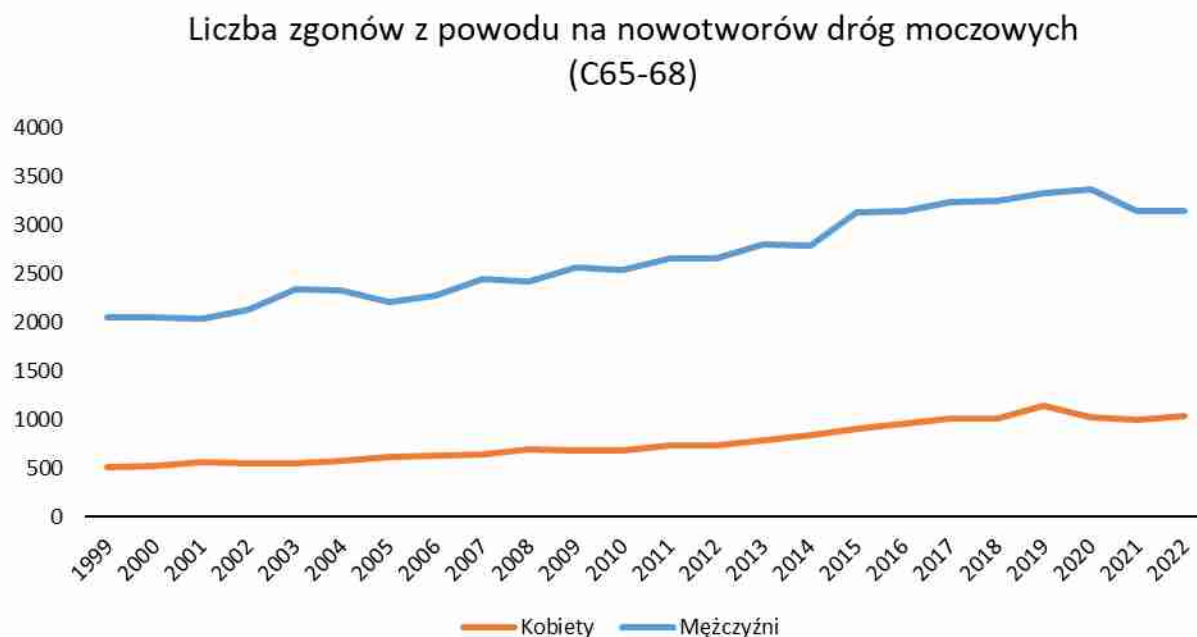
Rok	Zachorowania	Zgony	Rok	Zachorowania	Zgony
1999	4 919	2 558	2011	6 748	3 395
2000	5 469	2 573	2012	7 282	3 377
2001	5 286	2 593	2013	7 566	3 585
2002	5 624	2 667	2014	7 490	3 619
2003	5 763	2 890	2015	7 857	4 041

Rok	Zachorowania	Zgony	Rok	Zachorowania	Zgony
2004	5 871	2 889	2016	7 972	4 100
2005	6 157	2 827	2017	7 948	4 244
2006	6 040	2 893	2018	8 224	4 258
2007	6 338	3 087	2019	8 082	4 473
2008	6 768	3 117	2020	6 978	4 389
2009	6 977	3 244	2021	7 575	4 141
2010	6 916	3 226	2022	7 458	4 180

Rys. 14. Liczba zachorowań na nowotwory dróg moczowych (C65, C66, C67, C68) w Polsce na przestrzeni lat (KRN Raporty).



Rys. 15. Liczba zgonów z powodu nowotworów dróg moczowych (C65, C66, C67, C68) w Polsce na przestrzeni lat (KRN Raporty).



W poniższych tabelach przedstawiono strukturę zachorowań i zgonów na poszczególne nowotwory dróg moczowych w Polsce na przestrzeni lat 2014-2022.

Tab. 14. Dane epidemiologiczne w odniesieniu do zachorowań i zgonów na raka dróg moczowych (C65, C66, C67, C68) w Polsce w populacji mężczyzn w latach 2014-2022 (KRN Raporty).

Rok	Zachorowania	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W)	Ryzyko skumulowane	Zgony	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W)	Ryzyko skumulowane
C65 - nowotwór złośliwy miedniczki nerkowej								
2014	162	0,87	0,52	0,12	53	0,28	0,16	0,06
2015	179	0,96	0,57	0,15	75	0,40	0,22	0,07
2016	177	0,95	0,54	0,15	81	0,44	0,23	0,09
2017	170	0,91	0,50	0,14	86	0,46	0,24	0,09
2018	211	1,14	0,62	0,16	84	0,45	0,24	0,08
2019	170	0,92	0,47	0,14	101	0,54	0,26	0,10
2020	168	0,91	0,47	0,13	87	0,47	0,23	0,07
2021	176	0,96	0,48	0,14	73	0,40	0,20	0,07
2022	192	1,05	0,55	0,14	68	0,37	0,18	0,06
C66 - nowotwór złośliwy moczowodu								
2014	82	0,44	0,26	0,07	31	0,17	0,09	0,03
2015	88	0,47	0,27	0,07	34	0,18	0,11	0,03
2016	91	0,44	0,23	0,07	53	0,29	0,14	0,06
2017	91	0,49	0,27	0,07	41	0,22	0,11	0,05
2018	99	0,53	0,28	0,08	47	0,25	0,12	0,05
2019	90	0,48	0,24	0,08	53	0,29	0,14	0,06
2020	103	0,56	0,28	0,09	44	0,24	0,11	0,05
2021	102	0,56	0,27	0,08	36	0,20	0,09	0,04
2022	109	0,60	0,28	0,09	41	0,22	0,10	0,04
C67 - nowotwór złośliwy pęcherza moczowego								
2014	5 400	29,00	16,76	5,15	2 662	14,29	7,84	3,15

Rok	Zachorowania	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W)	Ryzyko skumulowane	Zgony	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W)	Ryzyko skumulowane
2015	5 654	30,39	17,26	5,28	2 990	16,07	8,59	3,63
2016	5 698	30,65	16,89	5,28	2 967	15,96	8,19	3,64
2017	5 638	30,33	16,47	5,04	3 056	16,44	8,23	3,67
2018	5 723	30,80	16,15	5,06	3 073	16,54	8,06	3,57
2019	5 657	30,46	15,63	4,89	3 131	16,86	7,97	3,53
2020	4 929	26,57	13,29	4,12	3 202	17,26	7,94	3,58
2021	5 314	28,94	14,34	4,54	2 978	16,22	7,48	3,37
2022	5 145	28,19	13,70	4,37	2 985	16,33	7,39	3,26
C68 - nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych narządów moczowych*								
2014	19	0,10	0,06	0,01	35	0,19	0,11	0,03
2015	20	0,11	0,06	0,02	34	0,18	0,11	0,03
2016	22	0,12	0,07	0,02	42	0,23	0,13	0,04
2017	14	0,08	0,04	0,01	46	0,25	0,12	0,06
2018	26	0,14	0,08	0,02	41	0,22	0,11	0,05
2019	20	0,11	0,06	0,02	47	0,25	0,12	0,04
2020	13	0,07	0,04	0,01	35	0,19	0,09	0,03
2021	24	0,13	0,06	0,02	53	0,29	0,14	0,05
2022	33	0,18	0,09	0,02	47	0,26	0,12	0,05

*w tym cewki moczowej.

Tab. 15. Dane epidemiologiczne w odniesieniu do zachorowań i zgonów na raka dróg moczowych (C65, C66, C67, C68) w Polsce w populacji kobiet w latach 2014-2022 (KRN Raporty).

Rok	Zachorowania	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W)	Ryzyko skumulowane	Zgony	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W)	Ryzyko skumulowane
C65 - nowotwór złośliwy miedniczki nerkowej								
2014	105	0,53	0,23	0,06	39	0,20	0,08	0,03
2015	13	0,62	0,29	0,07	47	0,24	0,09	0,03
2016	128	0,65	0,32	0,07	64	0,32	0,12	0,04
2017	118	0,59	0,26	0,07	55	0,28	0,12	0,03
2018	155	0,78	0,33	0,09	57	0,29	0,10	0,04
2019	150	0,76	0,32	0,08	67	0,34	0,12	0,04
2020	131	0,66	0,27	0,07	55	0,28	0,11	0,03
2021	126	0,64	0,25	0,07	43	0,22	0,07	0,03
2022	152	0,78	0,30	0,08	42	0,21	0,07	0,03
C66 - nowotwór złośliwy moczowodu								
2014	51	0,26	0,11	0,03	17	0,09	0,03	0,01
2015	54	0,27	0,13	0,03	24	0,12	0,04	0,02
2016	62	0,31	0,14	0,04	14	0,07	0,03	0,01
2017	57	0,29	0,11	0,04	29	0,15	0,04	0,02
2018	63	0,32	0,12	0,04	23	0,12	0,03	0,02
2019	74	0,37	0,15	0,04	36	0,18	0,06	0,02
2020	65	0,33	0,13	0,03	33	0,17	0,05	0,02
2021	67	0,34	0,13	0,04	35	0,18	0,07	0,02
2022	72	0,37	0,15	0,04	28	0,14	0,04	0,02
C67- nowotwór złośliwy pęcherza moczowego								
2014	1 661	8,36	3,89	0,97	761	3,83	1,45	0,53

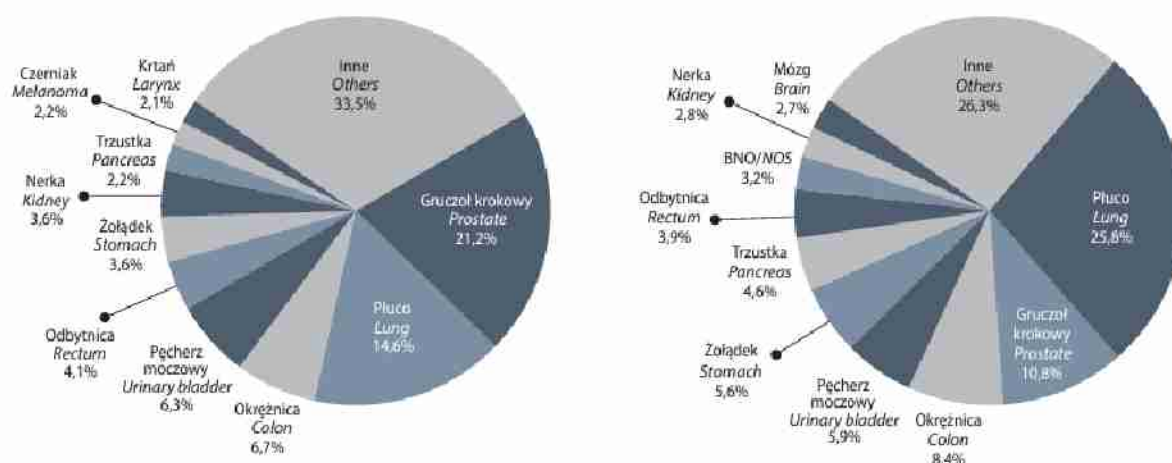
Rok	Zachorowania	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W)	Ryzyko skumulowane	Zgony	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W)	Ryzyko skumulowane
2015	1 721	8,67	4,01	0,98	815	4,11	1,46	0,58
2016	1 795	9,05	4,11	1,02	857	4,32	1,52	0,59
2017	1 841	9,28	4,04	1,04	899	4,53	1,51	0,62
2018	1 934	9,75	4,23	1,06	900	4,54	1,55	0,60
2019	1 905	9,61	4,05	1,04	1 017	5,13	1,76	0,65
2020	1 555	7,85	3,24	0,84	915	4,62	1,50	0,59
2021	1 744	8,89	3,58	0,95	889	4,53	1,47	0,57
2022	1 723	8,81	3,46	0,93	942	4,82	1,53	0,61
C68 - nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych narządów moczowych*								
2014	10	0,05	0,02	0,01	21	0,11	0,04	0,01
2015	18	0,09	0,04	0,01	22	0,11	0,04	0,02
2016	9	0,05	0,02	0,01	22	0,11	0,04	0,02
2017	19	0,10	0,04	0,01	32	0,16	0,06	0,02
2018	13	0,07	0,02	0,01	33	0,17	0,06	0,02
2019	16	0,08	0,03	0,01	21	0,11	0,03	0,01
2020	14	0,07	0,03	0,01	18	0,09	0,03	0,01
2021	22	0,11	0,04	0,01	34	0,17	0,06	0,02
2022	23	0,12	0,04	0,01	27	0,14	0,05	0,02

*w tym cewki moczowej.

Rak pęcherza moczowego w latach 2019-2021 był czwartym najczęściej rejestrowanym nowotworem złośliwym (6,3%-6,6%) u mężczyzn w Polsce (Didkowska 2021, Wojciechowska 2022, Didkowska 2023). Standaryzowany współczynnik zachorowalności (ESP2013) dla nowotworu pęcherza moczowego w 2021 roku wynosił $35/10^5$. Jest to również czwarty najczęściej występujący nowotwór u mężczyzn w średnim (5% zachorowań, 3% zgonów) oraz starszym (powyżej 65. roku życia; 7% zachorowań, 7% zgonów) wieku (Didkowska 2023).

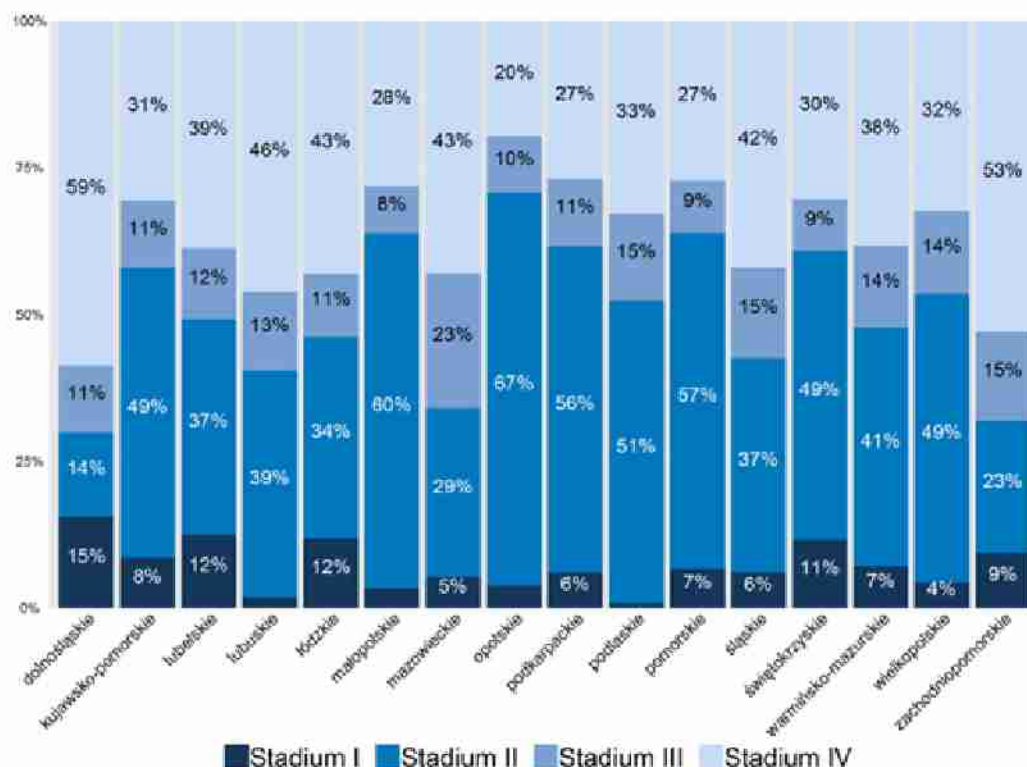
Rak pęcherza moczowego w latach 2019-2021 stanowił również czwartą (5,8%-5,9%) najczęstszą przyczynę zgonu z powodu nowotworu złośliwego u mężczyzn w Polsce (Didkowska 2021, Wojciechowska 2022, Didkowska 2023). Standaryzowany współczynnik umieralności dla mężczyzn w Polsce wynosił $23/10^5$ (Didkowska 2023).

Rys. 16. Struktura zachorowań (po lewo) i zgonów (po prawo) na nowotwory złośliwe u mężczyzn w Polsce w 2021 roku (Didkowska 2023).



Zgodnie z danymi opublikowanymi przez Ministerstwo Zdrowia (mapy potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski oparte na danych Krajowego Rejestru Nowotworów, uzupełnione o informacje sprawozdawcze Narodowego Funduszu Zdrowia) rak pęcherza moczowego najczęściej diagnozowany jest w II lub IV stadium zaawansowania choroby (II stadium: od 14% w województwie dolnośląskim do 67% w województwie opolskim; IV stadium: od 20% w województwie opolskim do 59% w województwie dolnośląskim) (MPZ 2015). Strukturę zachorowań w podziale na stadium zaawansowania nowotworu pęcherza moczowego według województw przedstawiono na poniższym schemacie.

Rys. 17. Struktura zachorowań w podziale na stadium rozwoju nowotworu pęcherza wg województw w Polsce w 2012 r. (MPZ 2015).



Źródło: opracowanie DAiS na podstawie bazy KRN, NFZ.

2.1.5.4 Chorobowość w Polsce

Rak pęcherza moczowego jest czwartym najczęściej występującym nowotworem złośliwych w Polsce³. Według danych z bazy GLOBOCAN (baza przygotowana przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem) w 2022 r. pięcioletnia chorobowość na raka pęcherza moczowego w Polsce wyniosła 40 tys., co stanowiło 6,5% ogólnej liczby chorych na nowotwory. W poniższej tabeli przedstawiono dane epidemiologiczne dotyczące chorobowości raka pęcherza moczowego w Polsce.

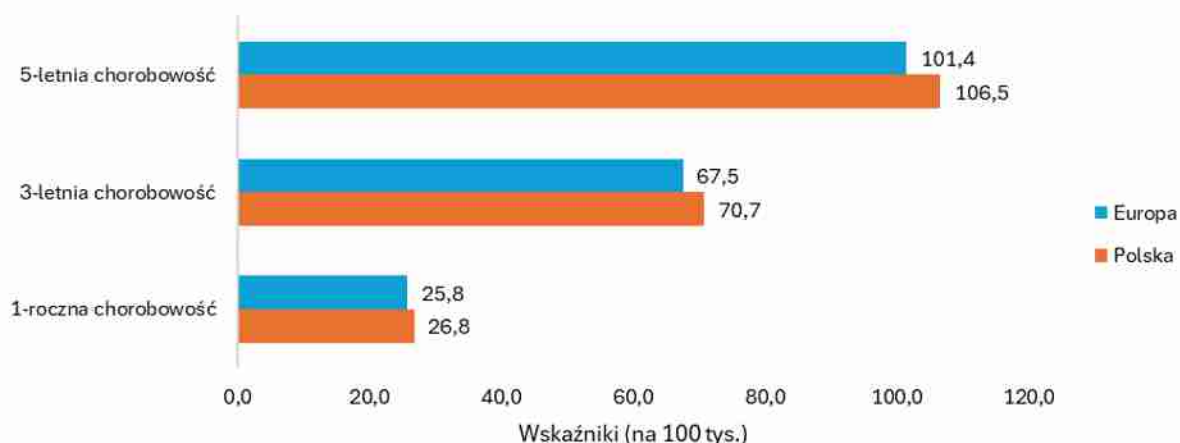
Tab. 16. Polskie dane epidemiologiczne dotyczące 1-roczonej, 3-letniej i 5-letniej chorobowości na raka pęcherza moczowego w 2022 r. (GCO 2022).

Populacja	1-roczna chorobowość	3-letnia chorobowość	5-letnia chorobowość
ogółem	10 125	26 678	40 208
mężczyźni	7 626	20 143	30 343
kobiety	2 499	6 535	9 865

³ biorąc pod uwagę 5-letnią chorobowość

Wskaźniki chorobowości raka pęcherza moczowego w Polsce są wyższe niż wskaźniki europejskie (GCO 2022) - Rys. 18.

Rys. 18. Wskaźniki chorobowości raka pęcherza moczowego w Polsce i w Europie w 2022 r. (opracowanie własne na podstawie GCO 2022).



W opracowaniu opartym na danych epidemiologicznych pochodzących z Krajowego Rejestru Nowotworów przedstawiono chorobowość 5-letnią i 10-letnią skumulowaną dla nowotworów dróg moczowych (ICD-10: C65, C66, C67, C68) oraz osobno dla poszczególnych nowotworów. - Tab. 17. Liczba osób żyjących z rozpoznaniem rakiem dróg moczowych rozpoznanych w ciągu poprzedzających 5 lat (2017-2021) wyniosła w Polsce 25 580. Liczba osób żyjących z rozpoznaniem rakiem dróg moczowych rozpoznanych w ciągu poprzedzających 5 lat (2012-2021) wyniosła w Polsce 41 313.

Tab. 17. Chorobowość 5-letnia i 10-letnia dla nowotworów dróg moczowych (ICD-10: C65, C66, C67, C68) w 2021 r. w Polsce (KRN Raporty).

Populacja	5-letnia chorobowość	10-letnia chorobowość
C65 - nowotwór złośliwy miedniczki nerkowej		
ogółem	905	1 372
mężczyźni	504	764
kobiety	401	608
C66 - nowotwór złośliwy moczowodu		
ogółem	517	764
mężczyźni	306	446
kobiety	211	318
C67 - nowotwór złośliwy pęcherza moczowego		
ogółem	24 084	37 059
mężczyźni	17 939	28 874
kobiety	6 145	10 185
C68 - nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych narządów moczowych*		
ogółem		

Populacja	5-letnia chorobowość	10-letnia chorobowość
mężczyźni	36	60
kobiety	38	58
C65-C68 łącznie		
ogółem	25 580	41 313
mężczyźni	18 785	30 144
kobiety	6 795	11 169

*w tym cewki moczowej.

2.1.6 Obciążenie chorobą

Nowotwory złośliwe stanowią narastający problem zdrowotny, społeczny i ekonomiczny polskiego społeczeństwa (Didkowska 2023).

Pacjenci z rakiem pęcherza moczowego doświadczają poważnego obniżenia jakości życia związanej ze zdrowiem w porównaniu z ogółem populacji w wielu obszarach, w tym w funkcjonowaniu fizycznym, społecznym i emocjonalnym (Singer 2013). Stadium przerzutowe raka pęcherza moczowego wiąże się z **najniższymi wynikami jakości życia, co wzmacnia potrzebę leczenia**, które może przynajmniej utrzymać wyjściową jakość życia pacjentów z przerzutowym rakiem pęcherza moczowego (Smith 2022, Witjes 2022). Obciążenie chorobą w przypadku raka pęcherza moczowego wiąże się nie tylko z fizycznymi objawami choroby, ale także zmianami stylu życia, dysfunkcjami seksualnymi lub moczowymi oraz obawą przed progresją (Edmondson 2017).

2.1.6.1 Obciążenie dla systemu ochrony zdrowia

Świadczenia finansowane przez NFZ

Coraz większe obciążenie systemu ochrony zdrowia z powodu raka pęcherza można zaobserwować w każdym obszarze, na co wskazują rosnące liczby w każdym z trzech rodzajów świadczeń. Zarówno podstawowa opieka zdrowotna (POZ), ambulatoryjna opieka specjalistyczna (AOS), jak i szpitale wykonują coraz więcej świadczeń na rzecz chorych na raka pęcherza. W latach 2015-2022 najmocniejszy wzrost zaobserwowano w opiece ambulatoryjnej – liczba pacjentów potrzebujących opieki wzrosła w tym okresie o jedną trzecią. Natomiast w POZ i szpitalach nastąpił wzrost o 22-24% (Raport RPM 2024).

Niezależnie od trendów, warto odnotować również niepokojącą sytuacją dotyczącą wykonanych świadczeń diagnostycznych w postaci cystoskopii, która jest podstawową metodą u chorych z rakiem pęcherza. Dzięki staraniom środowiska urologicznego zapadły odpowiednie decyzje i refundacja objęła również badanie wykonywane giętym endoskopem. Ponieważ poziom odpłatności nie jest zróżnicowany, kodowanie świadczenia cystoskopii odbywa się zarówno przy pomocy kodu ogólnego jak i kodów szczegółowych, rozróżniających stosowaną metodę. Nie pozwala to jednoznacznie określić promocji obu metod. W 2022 roku liczba badań opisanych jako wykonane endoskopem sztywnym, czyli metodą starą, niekomfortową dla pacjenta i obciążoną wyższym ryzykiem powikłań, była czterokrotnie wyższa niż badań cystoskopem giętym (Raport RPM 2024).

Wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia na świadczenia we wskazaniu raka pęcherza rosną systematycznie od 2015 roku, z wyjątkiem pandemicznego roku 2020. Rok 2022 odznaczył się

ich bardzo dynamicznym zwiększeniem, z poziomu 175 mln do ponad 252 milionów PLN. Było to związane przede wszystkim z podniesieniem wycen świadczeń szpitalnych, wprowadzonych w celu rekompensaty skutków wzrostu wynagrodzeń. Wartość refundacji leków, przepisywanych pacjentom z rakiem pęcherza w latach 2017-2022 praktycznie się nie zmieniła (Raport RPM 2024).

Farmakoterapia w leczeniu raka pęcherza

Lista refundowanych leków najczęściej przepisywanych pacjentów w rakiem pęcherza oddaje ich ogólnie zły stan zdrowia oraz wielochorobowość, z którą się zmagają. Najczęściej przyjmowane przez nich leki dotyczą leczenia chorób sercowo-naczyniowych oraz cukrzycy. Warto również zwrócić uwagę na wysoką liczbę leków przeciwbólowych (opioidy), która świadczy o problemie walki z bólem u tych osób. Spośród leków onkologicznych ilościowo dominują hormony, a także cytokiny i immunomodulatory, a także leki immunosupresyjne (Raport RPM 2024).

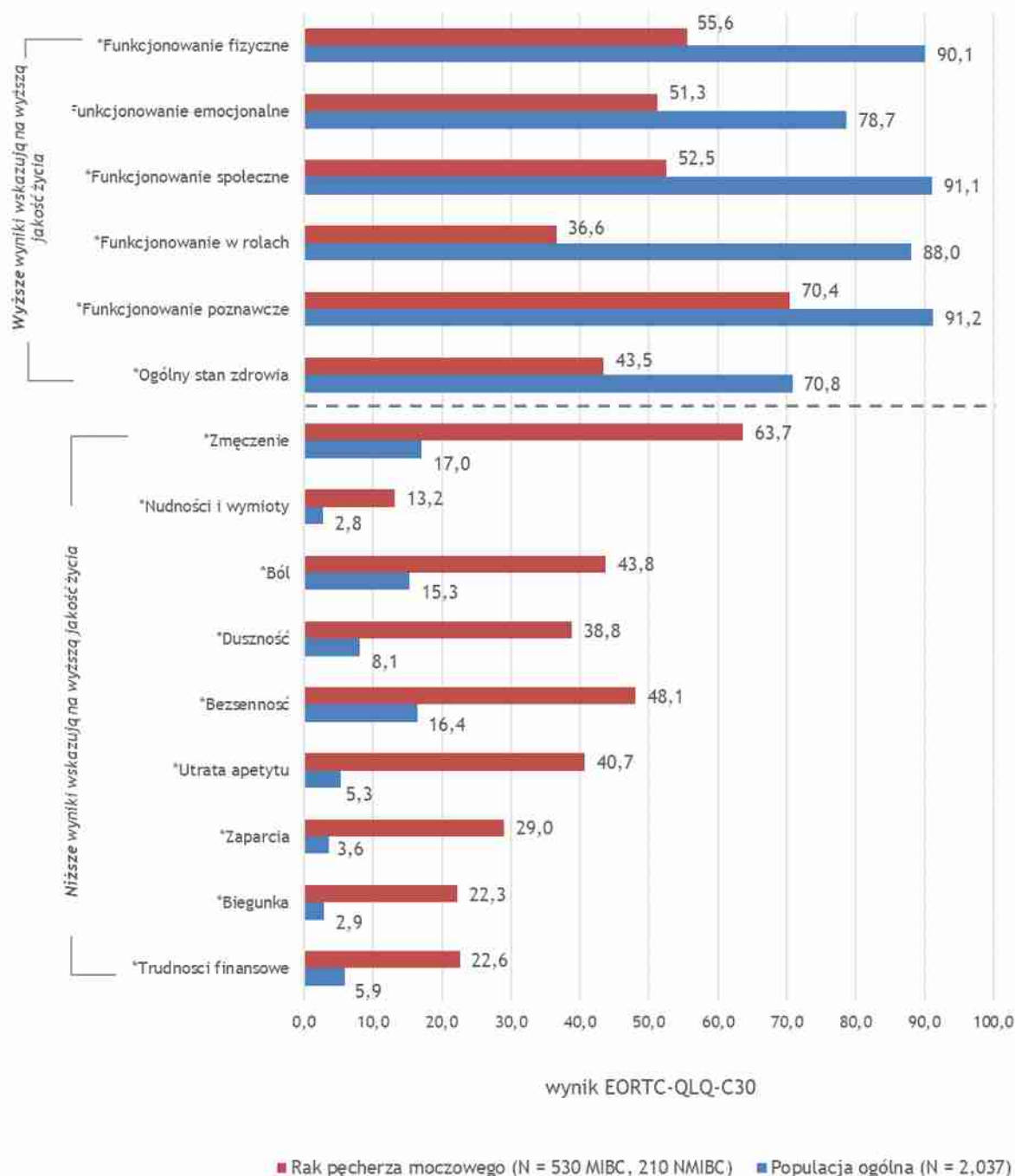
Zakres leczenia chemioterapią chorych z rakiem pęcherza zwiększył się w ostatnich 5 latach bardzo nieznacznie, przy czym tutaj również odnotowano spadek liczby leczonych pacjentów w czasie pandemii. Został jednak odrobiony od roku 2021, tak że w 2022 chemioterapię (świadczenie 99.25) otrzymało ponad 4,5 tys. osób - w porównaniu z 4,3 tys. w latach 2018-2019 (Raport RPM 2024).

2.1.6.2 Jakość życia

Badania na dużą skalę wykazały, że pacjenci z diagnozą raka pęcherza moczowego często odczuwają znaczący negatywny wpływ na ich dobrostan fizyczny, społeczny i psychiczny (Singer 2013, Smith 2018).

W badaniu Singer 2013 oceniano różnice w jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 (ang. *European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*) pomiędzy pacjentami z rakiem pęcherza moczowego, a ogólną populacją Niemiec - choć badanie skupiało się na NMIBC i MIBC, wyniki wskazują na ogólnie obniżoną jakość życia pacjentów z rakiem pęcherza moczowego. Największe różnice w jakości życia zaobserwowano w zakresie zmęczenia, funkcjonowania fizycznego, funkcjonowania społecznego i funkcjonowania w rolach, które mierzą zdolność jednostki do wypełniania obowiązków typowych dla określonego wieku i otoczenia społecznego. Analiza regresji wieloczynnikowej wykazała, że różnice między pacjentami, a populacją ogólną były istotne statystycznie we wszystkich domenach po uwzględnieniu wpływu wieku i płci.

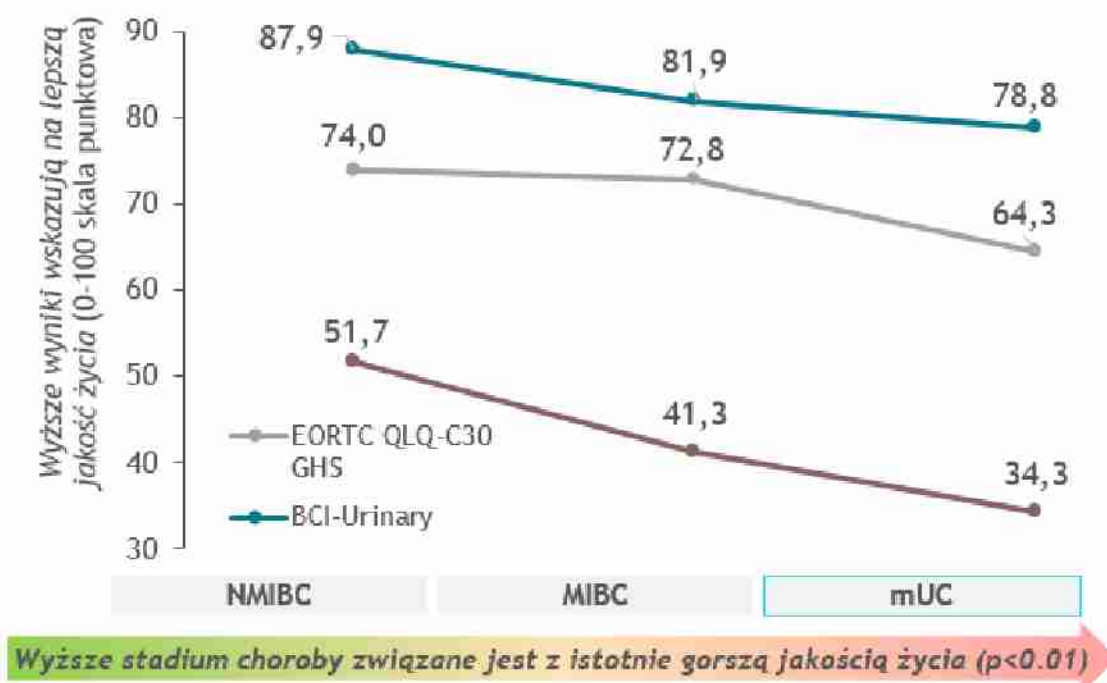
Rys. 19. Jakość życia u pacjentów z rakiem pęcherza moczowego w porównaniu do populacji ogólnej (na podstawie Singer 2013).



Wyniki EORTC-QLQ-C30 mieszczą się w zakresie od 0 do 100; w zależności od funkcji wyższe wyniki wskazują na lepszą lub gorszą jakość życia. W przypadku funkcji: ogólny stan zdrowia, funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie w rolach społecznych, funkcjonowanie emocjonalne, funkcjonowanie poznawcze i funkcjonowanie społeczne wyższy wynik wiąże się z lepszą jakością życia, a w przypadku domen: zmęczenie, ból, utrata apetytu, nudności/wymioty, zaparcia, biegunka i trudności finansowe, wyższy wynik oznacza gorszą jakość życia.; *Wyniki były istotne statystycznie ($p < 0,05$); EORTC-QLQ-C30 - Kwestionariusz Jakości Życia Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Nowotworów; MIBC - rak pęcherza moczowego naciekający mięśniówkę; NMIBC, nienaciekający rak pęcherza moczowego.

W przekrojowym badaniu przeprowadzonym w USA (Smith 2022) wśród pacjentów z rakiem pęcherza moczowego oceniono różnice w jakości życia związanej z rakiem pęcherza moczowego na różnych etapach choroby. Ogólne wyniki jakości życia oraz w poszczególnych domenach EORTC-QLQ-C30 ulegały pogorszeniu wraz z każdym etapem postępującej choroby (NMIBC bez nawrotu, nawrót NMIBC, MIBC, mUC).

Rys. 20. Jakość życia pacjentów z rakiem pęcherza moczowego w zależności od etapu choroby (Smith 2022).



Pacjenci z przerzutami (mUC) częściej doświadczali poważnych zaburzeń funkcji układu moczowego i funkcji seksualnych oraz znosili większy ból i stres emocjonalny niż pacjenci we wcześniejszych stadiach choroby (Smith 2022). Wyniki te wskazują na **większe obciążenie kliniczne mUC i podkreślają potrzebę opracowania nowych metod leczenia, które mogą poprawić lub utrzymać jakość życia pacjentów.**

2.1.6.3 Obciążenie emocjonalne

O dużym obciążeniu chorobą w przypadku raka pęcherza moczowego świadczą także doświadczenia emocjonalne pacjentów. Dane z ankiet pokazują, że **doświadczenia pacjentów z rakiem pęcherza moczowego należą do najgorszych wśród nowotworów.** Hipotetyczne wyjaśnienia tej dynamiki obejmują brak planowania opieki, brak wsparcia emocjonalnego i słabą opiekę po wypisaniu ze szpitala (Edmondson 2017).

Na wczesnym etapie diagnozy, niepokojące objawy fizyczne, takie jak zaburzenia czynności układu moczowego, mogą prowadzić do niepewności, dezorientacji i frustracji. Niska ogólna świadomość na temat raka pęcherza moczowego w połączeniu z podobieństwem objawów do łagodniejszych schorzeń powoduje, że wielu pacjentów jest zszokowanych nieoczekiwaną diagnozą raka pęcherza moczowego. Po otrzymaniu diagnozy pacjenci często doświadczają

strachu, paniki i lęku o przyszłe przeżycie. Ogólnie rzecz biorąc, diagnoza jest często szokiem dla pacjentów (Edmondson 2017).

Pacjenci, którzy przeszli radykalną cystektomię przed progresją choroby, mogą mieć szczególnie trudną drogę. Okresy rekonwalescencji pooperacyjnej są zazwyczaj długie (od 2 do 4 miesięcy) i wymagają od pacjentów fizycznego i psychicznego przystosowania się do nowych okoliczności (Edmondson 2017, IH 2019). Zły stan zdrowia psychicznego może się pogorszyć w wyniku dysfunkcji seksualnych lub układu moczowego, zmiany postrzegania siebie i/lub zmian w stylu życia. Obawy i zawstydzenie związane z nietrzymaniem moczu mogą prowadzić do izolacji społecznej (Edmondson 2017).

W przypadku przerzutowego raka pęcherza moczowego rokowanie jest znacznie gorsze niż we wcześniejszych stadiach (patrz rozdz. 2.1.4), co może skutkować **większym obciążeniem psychicznym wśród pacjentów z chorobą przerzutową** (Pham 2019). Modele leczenia często nie uwzględniają psychicznych i emocjonalnych aspektów raka pęcherza moczowego. Co więcej, biorąc pod uwagę wyniszczający charakter choroby z przerzutami, pacjenci z odczuwają znaczne obniżenie produktywności zawodowej i osłabienie relacji społecznych (Smith 2022).

2.1.6.4 Utracone lata życia

Chociaż wskaźniki przeżycia 5-letniego u pacjentów z rakiem pęcherza moczowego in situ lub zlokalizowanym wynoszą >70%, przeżycie jest znacznie niższe wśród pacjentów z rakiem pęcherza moczowego w późniejszym stadium (NCI Facts). W przypadku pacjentów, u których wystąpił nawrót lub progresja, istnieje znaczne obciążenie chorobą związane z przedwczesną śmiercią. Chociaż dane dotyczące poszczególnych etapów nie są dostępne, w niektórych badaniach podjęto próbę określenia całkowitego wpływu raka pęcherza moczowego na oczekiwaną długość życia. Dane z *National Cancer Institute* wskazują, że rak pęcherza moczowego zajmuje 15. miejsce wśród nowotworów w USA pod względem liczby utraconych pacjentolat życia, przy czym w 2022 r. z powodu raka pęcherza utracono około 176 000 pacjentolat życia (NIH 2023).

W celu pomiaru obciążenia chorobą posłużono się wskaźnikiem DALY, który definiuje się jako lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. *Disability-Adjusted Life Year*). Wskaźnik ten odzwierciedla lata życia utracone na skutek przedwczesnego zgonu bądź uszczerbku na zdrowiu w wyniku doznanego urazu lub choroby. Jeden DALY oznacza utratę jednego roku życia w zdrowiu. Wartość DALY obliczana jest jako suma utraconych lat życia z powodu przedwczesnej umieralności w populacji - YLL (ang. *Years of Life Lost*) oraz lat przeżytych w niepełnosprawności - YLD (ang. *Years lived with disability*) dla osób z daną jednostką chorobową lub jej skutkami (CEAR).

Zgodnie z danymi IHME na 2021 rok, w Polsce z powodu raka pęcherza moczowego utracono 100 472 lata życia skorygowane o niepełnosprawność (DALY), 4 376 lat przeżytych utraconych z powodu niepełnosprawności (YLD) oraz 96 096 lat życia utraconych z powodu przedwczesnej umieralności (YLL). Wartości YLL, YLD i DALY, związane z rakiem pęcherza moczowego w Polsce w 2021r. zestawiono w Tab. 18.

Tab. 18. Obciążenie rakiem pęcherza moczowego w Polsce (dane na 2021 r.) (IHME 2021).

	DALY	YLL	YLD
liczba	100 471,90	96 096,05	4 375,85
wskaźnik (na 100 000 osób)	262,75	251,31	11,44
roczny przyrost (1990-2019)	2,19%	2,15%	3,46%

2.1.7 Aktualne postępowanie medyczne

W poniższych podrozdziałach przedstawiono aktualne postępowanie medyczne w zależności od umiejscowienia nowotworu.

2.1.7.1 Rak pęcherza moczowego

Leczenie raka pęcherza moczowego jest wieloetapowe i różni się w zależności od postaci RPM (Drewa 2018):

- W przypadku NMIBC stosuje się zabieg przezcewkowej elektroresekcji guza pęcherza moczowego (TURBT) z/bez uzupełniającej, dopęcherzowej, chemio- i/lub immunoterapii (BCG-terapii);
- W przypadku MIBC i wybranych przypadkach NMIBC (niekorzystne cechy onkologiczne i bardzo wysokie ryzyko progresji zwłaszcza w przypadku nawrotu lub niepowodzenia po leczeniu miejscowym, PTOK/PTU 2022) - stosowana jest chemioterapia neoadjuwantowa, leczenie radykalne z chemioterapią adjuwantową lub bez. Po usunięciu pęcherza moczowego wykonuje się rekonstrukcję dróg moczowych.

Jeśli zaawansowanie nowotworu jest znaczne, należy wybrać metodę prostą, aby ograniczyć ryzyko powikłań związanych z nadpęcherzowym odprowadzeniem moczu z wykorzystaniem fragmentu przewodu pokarmowego. U chorych w dobrym stanie ogólnym, u których można spodziewać się zadowalających onkologicznych wyników odległych po RC, należy rozważyć wytworzenie ortotopowego pęcherza jelitowego lub kontynentnego (szczelnego) zbiornika na mocz z zewnętrzną przetoką moczową, przez którą zbiornik opróżniany jest okresowo przez chorego metodą samocewnikowania. Do rekonstrukcji układu moczowego wykorzystuje się różne fragmenty przewodu pokarmowego, w tym żołądek, jelito kręte, okrężnicę i wyrostek robaczkowy (PTOK/PTU 2022).

Poniżej przedstawiono szczegółowe postępowanie w przypadku raka pęcherza moczowego nienaciekającego (NMIBC) i naciekającego (MIBC) błonę mięśniową na podstawie wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Polskiego Towarzystwa Urologicznego z 2022 r. (PTOK/PTU 2022) opracowanych na podstawie wytycznych Europejskiego Towarzystwa Urologicznego z 2021 roku dotyczących raka pęcherza moczowego. Ze względu na publikacje nowych wytycznych EAU z 2024 r. uwzględniono również aktualizację odpowiednich wytycznych (EAUNMIBC 2024, EAU MIBC 2024).

2.1.7.1.1 Szczegółowe postępowanie w przypadku raka pęcherza moczowego nienaciekającego błony mięśniowej (NMIBC)

Elektroresekcja przezcewkowa guza

Elektroresekcja przezcewkowa guza (TURBT) wykonywana jest w każdym przypadku podejrzenia raka pęcherza moczowego i rozpoczyna się od cystoskopii. Nie należy zatem wykonywać cystoskopii diagnostycznej jedynie w sytuacji, gdy ultrasonografia jednoznacznie potwierdza istnienie guza. Tradycyjnie TURBT wykonywano za pomocą koagulacji monopolarnej (jednobiegunowej). Niekorzystnym aspektem tej metody jest ryzyko wystąpienia zespołu poresekcyjnego (TUR-syndrome) spowodowanego absorpcją hipotonicznego płynu płuczącego oraz tym, że impuls elektryczny przechodzi przez ciało chorego. W celu zmniejszenia ryzyka zostały opracowane resektoskopy bipolarne (dwubiegunowe) pozwalające na wykonywanie zabiegu w fizjologicznym roztworze soli (TURBTiS).

Przezcewkowa resekcja guza pęcherza moczowego jest kluczowym zabiegiem chirurgicznym zarówno w diagnostyce, jak i w leczeniu raka pęcherza. Lecznicze zastosowanie TURBT dotyczy przede wszystkim guzów nienaciekających mięśniówki. Jej celem jest postawienie właściwego rozpoznania i usunięcie wszystkich widocznych zmian. Sposób wycięcia zależy od rozmiaru zmiany. Guzy małe (< 1 cm) można resekować w całości (*en bloc*), czyli cały guz oraz część ściany pęcherza znajdujące się pod guzem. Większe guzy należy wycinać fragmentami, kolejno egzofityczną część guza, następnie znajdującą się pod guzem ścianę pęcherza wraz z mięśniem wypieracza oraz brzegi obszaru wycięcia (resekcja warstwowa, czyli sekwencyjna). Leczenie z zastosowaniem TURBT jest związane z ryzykiem nieradykalności, co może być przyczyną wznowy choroby. Nieobecność mięśnia wypieracza w pobranych materiałach związana jest ze znacznie wyższym ryzykiem choroby pozostawionej po resekcji i ryzykiem wczesnego nawrotu. Niedokładne usunięcie zmian może być spowodowane między innymi niską jakością i niepowtarzalnością techniki operacyjnej. Dokładność wykonania zależy w dużej mierze od umiejscowienia, rozmiarów guza, a także doświadczenia operatora wykonującego zabieg i jakości sprzętu stosowanego do operacji. Ze względu na ryzyko nawrotu choroby, leczenie za pomocą TURBT wiąże się z koniecznością wykonywania kontrolnych badań cytoskopowych i kolejnych zabiegów TURBT(re-TURBT).

W przypadkach guza zlokalizowanego w szyi pęcherza, w obecności lub przy podejrzeniu CIS pęcherza, gdy wynik cytologii jest pozytywny, lecz nie ma potwierdzenia obecności guza w pęcherzu lub gdy widoczne są zmiany cewki sterczowej, wykonywana jest biopsja cewki sterczowej. Pobierany jest wówczas materiał z obszarów nieprawidłowych oraz z okolicy szyi (pomiędzy godziną 5. i 7.) przy użyciu pętli resekcyjnej. W przypadku pierwotnych guzów nienaciekających, gdy nie podejrzewa się nacieku podścieliska, można wykonać biopsję za pomocą kleszczyków.

Leczenie adjuwantowe

Chociaż sama TURBT może całkowicie wyeliminować guz Ta-T1, guzy te często nawracają i mogą przejść do stopnia zaawansowania inwazyjnego - raka pęcherza moczowego naciekającego mięśniówkę (MIBC). Duża zmienność 3-miesięcznego odsetka nawrotów wskazuje, że pierwsza TURBT może być niekompletna lub wywołuje nawroty u dużego

odsetka chorych. Dlatego konieczne jest rozważenie leczenia uzupełniającego u wszystkich chorych.

Chemioterapia dopęcherzowa

Pojedyncza, natychmiastowa, pooperacyjna dopęcherzowa wlewka chemioterapeutyku

Wykazano, że natychmiastowe pojedyncze podanie wlewki chemioterapeutyku (mitomycyny C, epirubicyny lub gemcytabiny) działa poprzez niszczenie krążących komórek nowotworowych po TURBT oraz poprzez ablacyjny wpływ na resztkowe komórki nowotworowe w miejscu resekcji i na małe przeoczone guzy. Wyniki metaanaliz obejmujących od 1476 do 3103 chorych wykazały, że po TURBT z wlewką znacznie zmniejsza się częstość nawrotów w porównaniu z samym TURBT. W metaanalizie 2278 kwalifikujących się chorych pojedyncza wlewka zmniejszyła odsetek nawrotów 5-letnich o 14%, z 59% do 45%.

Dodatkowe adjuwantowe dopęcherzowe wlewki chemioterapeutyku

Potrzeba dalszego leczenia uzupełniającego dopęcherzowego zależy od rokowania. U chorych niskiego ryzyka wlewka z mitomycyny zmniejsza ryzyko nawrotu i jest uważana za standard leczenia (I, A). Jednak u innych chorych pozostaje niepełnym leczeniem ze względu na duże prawdopodobieństwo nawrotu i/lub progresji.

Opublikowano dane dotyczące skuteczności następujących porównań schematów stosowania: pojedyncza instylacja vs. wlewka i dalsze leczenie wlewkami tego samego leku. W jednym badaniu stosowanie dalszych wlewek chemioterapeutyku poprawiło przeżycie wolne od wznowy u chorych z pośrednim ryzykiem.

Wyniki dużej metaanalizy 3703 chorych z jedenastu randomizowanych badań wykazały wysoce istotne (44%) zmniejszenie szans nawrotu po roku na korzyść chemioterapii w porównaniu z wyłącznym TURBT. Odpowiada to bezwzględnej różnicy 13-14% w liczbie chorych z nawrotem. Potwierdziły to wyniki kolejnych metaanaliz, które wykazały że terapia immunoterapia dopęcherzowa *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG), u takich chorych może zmniejszyć ryzyko progresji nowotworu. Co więcej, leczenie podtrzymujące BCG wydaje się być znacznie korzystniejsze w zapobieganiu nawrotom niż chemioterapia dopęcherzowa. Należy jednak podkreślić, że BCG powoduje znacznie więcej skutków ubocznych niż chemioterapia.

Powtórna resekcja przezcewkowa (reTURBT)

Niezwykle istotnym z punktu widzenia klinicznego jest przestrzeganie zasad wykonywania powtórnej elektroresekcji (reTURBT). Głównymi celami drugiego TURB są:

- 1) usunięcie wszelkich pozostałości nowotworu;
- 2) ponownie usunięcie poprzednich miejsc resekcji w celu ustalenia prawidłowego stopnia zaawansowania patologicznego;
- 3) uzyskanie wszelkie brakujących informacji klinicznych (np. zasięg raka, zajęcie cewki moczowej stercza).

Zgodnie z zalecaniami wytycznych praktyki klinicznej powtórna resekcję przezcewkową powinno się wykonać:

- u chorego z chorobą nienaciekającą mięśniówki, który przeszedł niekompletną wstępną resekcję (nie wszystkie widoczne guzy usunięte) – jeśli jest to technicznie możliwe można wykonać leczenie endoskopowe całego pozostałego guza;
- u chorego z chorobą T1 w celu włączenia mięśniówki właściwej w ciągu sześciu tygodni od początkowej TURBT.

U chorych z guzami Ta wysokiego ryzyka i wysokim stopniem złośliwości należy rozważyć wykonanie powtórnej przezcewkowej resekcji guza pierwotnego w ciągu sześciu tygodni od początkowej TURBT.

2.1.7.1.2 Szczegółowe postępowanie w przypadku raka pęcherza moczowego naciekającego błonę mięśniową (MIBC)

Radykalne wycięcie pęcherza

Stwierdzenie MIBC w stopniu T2-T4a, N0-Nx, M0 jest wskazaniem z wyboru do zastosowania leczenia radykalnego. Zasadniczym sposobem w tym względzie jest radykalna cystektomia. Tak zwana cystektomia ratująca lub RC o charakterze sanitarnym (paliatywna) jest uzasadniona u chorych po niepowodzeniu leczenia zmierzającego do oszczędzenia pęcherza moczowego i/lub u chorych z masywnym krwimoczem, silnym bólem oraz nowotworowymi przetokami pęcherzowymi. W dążeniu do ograniczenia inwazyjności RC, wprowadza się ostatnio wykonywanie tej operacji metodą laparoskopową (ang. *laparoscopic radical cystectomy*, LRC), a także laparoskopową z asystą robota.

Dla zwiększenia onkologicznej skuteczności RC stosuje się przed nią neoadjuwantową, wielolekową chemioterapię systemową (szczegółowo opisana 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.

Stan ogólny chorego i przewidywana długość życia wywierają istotny wpływ na wybór postępowania, a także na wybór rodzaju odprowadzenia moczu po RC. Poleca się bezwzględny wybór RC dla chorych w dobrym stanie ogólnym i spodziewaną długością życia wyższą niż chorych ze znaną wielochorobowością. Wykazano ścisłą zależność pomiędzy wielochorobowością, a niekorzystnymi wynikami onkologicznym i długością przeżycia chorych na raka pęcherza moczowego. W prognozowaniu odległych wyników leczenia poleca się niezależną ocenę stanu ogólnego chorego weryfikacją obecności chorób współistniejących.

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 (ang. *trimodality therapy*, TMT,) 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.

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 łóżę 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 paliatywna 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 naciekaniami 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 okołooperacyjnym.

W przypadku przerzutowego raka urotelialnego wywodzącego się z dróg moczowych efektywnym postępowaniem jest zastosowanie paliatywnego leczenia systemowego opartego o schematy czterolekowy (M-VAC: złożony z cisplatyny, metotreksatu, winblastyny i doksorubicyny) oraz dwulekowy złożony z cisplatyny i gemcytabiny (GP). Celem leczenia przedoperacyjnego jest zarówno doprowadzenie do regresji guza, co powinno przełożyć się na ułatwienie zabiegu RC, jak i wczesna eliminacja mikroprzerzutów, które mogłyby odpowiadać za wznowę procesu nowotworowego. Eliminacja mikroprzerzutów stanowi silną przesłankę do leczenia przedoperacyjnego, gdyż główną przyczyną niepowodzenia po RC jest uogólnienie procesu nowotworowego.

Aktualnie standardem postępowania przedoperacyjnego u chorych na raka urotelialnego pęcherza moczowego z naciekaniami mięśniówki ($\geq$ cT2) jest zastosowanie chemioterapii wielolekowej z tzw. zagęszczeniem dawki (schemat ddMVAC, aaMVAC, ddGC).

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).

Od wielu lat toczy się debata dotycząca przesłanek dla rekomendowania adjuwantowej chemioterapii. Dane z randomizowanych badań klinicznych ukończonych przedwcześnie,

głównie z powodu niskiej rekrutacji, przyniosły nieadekwatne dowody na rutynowe stosowanie adjuwantowej chemioterapii.

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.

Zgodnie z przyjętymi kryteriami do chemioterapii adjuwantowej z cisplatyną kwalifikują się chorzy z zaawansowaniem $\geq$ pT3 i/lub pN1, którzy powinni ją rozpocząć optymalnie w okresie do 90 dni od zabiegu operacyjnego; rekomenduje się 3-4 cykle chemioterapii. W stosowanych programach chemioterapii uzupełniającej cisplatyna nie powinna być zastępowana karboplatiną, a jeśli chory nie kwalifikuje się do chemioterapii z cisplatyną, to żadna inna chemioterapia nie jest rekomendowana. U chorych kwalifikujących się do chemioterapii systemowej z cisplatyną najczęściej rekomenduje się schemat PG (cisplatyna z gemcytabiną) oraz ddMVAC (zintensyfikowana wersja standardowego MVAC).

Na podstawie aktualnych danych nie można jednoznacznie powiedzieć, czy natychmiastowa adjuwantowa chemioterapia w porównaniu do chemioterapii stosowanej w momencie nawrotu jest lepsza, gdyż oba sposoby wskazują na podobne wyniki w zakresie czasu przeżycia całkowitego. Chorzy powinni być informowani o potencjalnych opcjach okołopooperacyjnej chemioterapii, z zaznaczeniem ograniczonych danych w kontekście chemioterapii adjuwantowej.

Immunoterapia z wykorzystaniem inhibitorów punktów kontrolnych znajduje zastosowanie w leczeniu paliatywnym chorych na zaawansowane raki urotelialne, dając szansę na poprawę rokowania oraz lepszą tolerancję leczenia. Przeprowadzono kilka badań III fazy nad rolą monoterapii atezolizumabem, niwolumabem, pembrolizumabem, jako leczenia uzupełniającego po radykalnej cystektomii/cystoprostatektomii.

2.1.7.1.3 Leczenie systemowe w przypadku 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.

Leczenie przerzutowego raka urotelialnego pozostało w dużej mierze niezmienione od czasu publikacji kluczowych badań ponad 20 lat temu, które ustanowiły standard leczenia pierwszej linii skojarzeniami na bazie cisplatyny wykazującymi korzyść w zakresie przeżycia całkowitego.

W ostatnich latach ten wieloletni paradygmat został zakwestionowany i ostatecznie uchylony w październiku 2023 r. wraz z prezentacją wyników dwóch zmieniających praktykę

randomizowanych badań klinicznych dla inhibitorów punktów kontrolnych wykazujących korzyści w zakresie całkowitego przeżycia w pierwszej linii w porównaniu do chemioterapii opartej na platynie (EV-302/KEYNOTE A39 i CheckMate 901).

Pacjentów z nieleczonym wcześniej przerzutowym rakiem urotelialnym można podzielić na dwie kategorie: kwalifikujący się i niekwalifikujący się do leczenia terapiami skojarzonymi. Różnica pomiędzy grupami opiera się na kryteriach kwalifikacji do badania EV-302/KEYNOTE 39A i prawdopodobnie zostaną poddane zmianom w najbliższej przyszłości w oparciu o wyniki badań w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Główne kryteria obejmują (na podstawie kwalifikacji do leczenia enfortumabem wedotyny [EV] i pembrolizumabem):

- stan sprawności ECOG 0-2,
- GFR ≥ 30 ml/min,
- odpowiednia czynność narządów (EAU MIBC 2024).

Połączenie enfortumabu wedotyny i pembrolizumabu reprezentuje nowy standard opieki pacjentów uznanych za kwalifikujących się do leczenia skojarzonego. Ze względu na niedawną publikację wyników badania EV-302/KEYNOTE 39A leczenie te nie będzie dostępne we wszystkich krajach⁴. Co więcej, niektórzy pacjenci mogą nie kwalifikować się do leczenia EV lub odmówić go, w tym pacjenci z niekontrolowaną cukrzycą, neuropatią obwodową stopnia ≥ 2 i istniejącymi wcześniej istotnymi chorobami skóry. **W takim przypadku preferowaną opcję leczenia stanowi chemioterapia na bazie platyny z włączeniem inhibitorów punktów kontrolnych.**

W przypadku chemioterapii stosuje się kryteria kwalifikacji pacjentów do leczenia cisplatyną i karboplatyną (Tab. 19).

Tab. 19. Definicja kwalifikacji pacjentów do chemioterapii opartej na platynie w ramach pierwszej linii leczenia przerzutowego raka urotelialnego (EAU MIBC 2024).

Kwalifikacja do terapii opartej na związkach platyny		Brak kwalifikacji do terapii opartej na związkach platyny
Cisplatyna	Karboplatyna	
• ECOG 0-1; • GFR >50-60 ml/min; • audiometryczny stopień ubytku słuchu <2; • stopień neuropatii obwodowej <2; • niewydolność serca NYHA$<III$	• ECOG=2 lub GFR 30-60 ml/min; • niespełnienie kryteriów kwalifikacji do leczenia cisplatyną	Jedno z poniższych: • GFR<30 ml/min; • ECOG >2; • ECOG=2 i GFR <60 ml/min; • choroby współistniejące >2 stopnia

ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group; GFR - współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. *glomerular filtration rate*); NYHA- New York Heart Association.

⁴ W Polsce aktualnie terapia skojarzona enfortumabem wedotyny i pembrolizumabem nie jest finansowana ze środków publicznych.

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. W przypadku około 10-15% chorych, ze zmianami przerzutowymi ograniczonymi do węzłów chłonnych oraz prawidłową aktywnością fosfatazy alkalicznej oraz dehydrogenazy mleczanowej (LDH, ang. *lactate dehydrogenase*), możliwe jest uzyskanie długotrwałej kontroli choroby. Wybór schematu chemioterapii powinien być rozpatrywany indywidualnie zależnie od sytuacji klinicznej oraz profilu toksyczności poszczególnych leków.

W badaniu trzeciej fazy porównano efektywność schematu GC (gemcytabina, cisplatyna) ze standardowym schematem MVAC (metotreksat, winblastyna, doksorubicyna, cisplatyna; rytm podawania co 28 dni); nie stwierdzono różnic w skuteczności (mediana czasu przeżycia całkowitego ok. 14 miesięcy), przy jednocześnie wyraźnie lepszej tolerancji schematu dwulekowego.

Z kolei w badaniu EORTC30924 oceniono skuteczność i tolerancję schematu HD-MVAC (rytm podawania co 14 dni; pierwotna profilaktyka gorączki neutropenicznej z użyciem G-CSF) oraz standardowego MVAC. Odsetek odpowiedzi obiektywnych w grupie otrzymującej HD-MVAC wyniósł 72%, natomiast w grupie MVAC - 58%. Mediana czasu wolnego od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS) wyniosła odpowiednio 9,5 miesiąca wobec 8,1 miesiąca, a mediana OS wyniosła w obu grupach 15 miesięcy. W grupie leczonej schematem (HD-MVAC) wyższy był odsetek chorych przeżywających pięć lat - 21,8% wobec 13,5% (MVAC). Podkreślić należy istotnie lepszą tolerancję schematu HD-MVAC (mniejsza toksyczność hematologiczna, niższa częstość występowania gorączki neutropenicznej oraz zapalenia śluzówek).

W ramach badania EORTC 30987 oceniano również wartość intensyfikacji leczenia pierwszej linii przez zastosowanie schematu trójkowego PCG (paklitaksel, gemcytabina, cisplatyna), w porównaniu do schematu GC. Stwierdzono wyższy odsetek odpowiedzi obiektywnych w ramieniu eksperymentalnym 95,5%, wobec 43,6%, jednak bez znamiennych różnic w medianach OS w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT, ang. *intention-to-treat*). Zastosowanie schematu PCG związane było z wyższą toksycznością. W analizie *post-hoc*, po wyłączeniu chorych, którzy nie otrzymali planowanego leczenia (8%), stwierdzono znamienne statystycznie zwiększenie mediany OS o 3,2 miesiąca (PCG vs. GC). Dodatkowo korzyść ze schematu trójkowego stwierdzono wyłącznie u chorych z lokalizacją ogniska pierwotnego w pęcherzu moczowym. Schemat ten może być rozważany jako leczenie pierwszej linii u wybranych chorych.

U pacjentów kwalifikujących się do leczenia cisplatyną, należy wziąć pod uwagę wyniki badania klinicznego CheckMate 901. W badaniu oceniano dodanie niwolumabu do terapii skojarzonej gemcytabiną/cisplatyną (GC), a następnie leczenie podtrzymujące niwolumabem (do progresji lub maksymalnie do 24 miesięcy) w porównaniu z samą GC. Warto zauważyć, że tylko 9% w ramieniu kontrolnym otrzymało zmianę leczenia podtrzymującego na awelumab. Osiągnięto równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe, z medianą PFS wynoszącą 7,9 w porównaniu z 7,6 miesiąca (HR=0,72 [95%CI: 0,59; 0,88]) i mediana OS wynoszącą 21,7 w porównaniu z 18,9 miesiąca (HR=0,78 [95%CI: 0,63; 0,96]). Wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ang. *response rate*) poprawił się w przypadku GC i niwolumabu (57,6% w porównaniu z 43,1%). Całkowitą remisję (ang. *complete remission*, CR)

uzyskano u 21,7% pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z GC przez 37,1 miesiąca. Niwolumab w skojarzeniu z GC charakteryzował się wyższą toksycznością związaną z leczeniem stopnia ≥ 3 (62% w porównaniu z 52%). Taki schemat leczenia stanowi alternatywę dla terapii GC, a następnie leczenia podtrzymującego awelumabem u pacjentów niekwalifikujących się do EV lub jeśli EV nie jest dostępny.

Należy zaznaczyć, że wskazanie do stosowania niwolumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego na podstawie wyników badania CheckMate 901 zostało zarejestrowane w maju 2024 r. przez Europejską Agencję Leków (EMA).

Chorzy kwalifikujący się do leczenia karboplatyną (niekwalifikujący się 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 karboplatyną. W badaniu EORTC 30986 porównano skuteczność tego schematu ze schematem MCAVI (metotreksat, karboplatyna, winblastyna). Nie stwierdzono różnic w skuteczności, przy lepszej tolerancji gemcytabiny z karboplatyną. Należy podkreślić, że 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 paklitakselem lub gemcytabiny w monoterapii.

Nie zaleca się jednak stosowania chemioterapii skojarzonej niezawierającej platyny jako leku pierwszego rzutu u pacjentów kwalifikujących się do platyny.

Stosowanie chemioterapii jednoskładnikowej wiąże się z różnym odsetkiem odpowiedzi. Odpowiedzi w przypadku monoterapii są zwykle krótkie, całkowita odpowiedź jest rzadka i nie zgłoszono żadnego długoterminowego przeżycia wolnego od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS)/OS.

U chorych niekwalifikujących się do chemioterapii opartej o cisplatynę, w przypadku dostępności, można rozważyć w ramach leczenia pierwszej linii immunoterapię atezolizumabem lub pembrolizumabem, jednak wyłącznie u chorych z potwierdzoną odpowiednimi testami ekspresją PD-L1 (atezolizumab PD-L1 $\geq 5\%$; pembrolizumab CPS ≥ 10). Odsetki odpowiedzi obiektywnych sięgają w tej populacji 23-29%, w tym około 7-9% odpowiedzi całkowitych.

U chorych w średnim stanie sprawności (ECOG 2) z istotnymi chorobami współistniejącymi (w tym przewlekła choroba nerek z GFR <30 ml/min) oraz u chorych ze złym stanem sprawności zaleca się najlepsze leczenie objawowe (ang. *best supportive care*, BSC), ze względu na brak korzyści z leczenia systemowego w tych grupach chorych, przy jego złej tolerancji.

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 (rozpoczęcie leczenia w ciągu 4-10 tygodni od zakończenia chemioterapii).

W badaniu trzeciej fazy JAVELIN Bladder 100 postępowanie to zwiększyło znamienne medianę OS z 14,3 mies. w grupie BSC do 21,4 mies. w grupie chorych otrzymujących immunoterapię. Korzyść z leczenia podtrzymującego stwierdzono niezależnie od ekspresji PD-L1, obecności przerzutów trzewnych, schematu chemioterapii pierwszej linii (gemcytabina z cisplatyną, gemcytabina z karboplatiną), czy też uzyskanej odpowiedzi. Działania niepożądane o podłożu immunologicznym wystąpiły u 29% chorych, a u 7% miały one stopień nasilenia ≥ 3 .

Dostępne są również wyniki randomizowanego badania II fazy oceniającego leczenie podtrzymujące pembrolizumabem u pacjentów, którzy osiągnęli co najmniej stabilną chorobę w trakcie chemioterapii pierwszego rzutu na bazie platyny. Osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy PFS (5,4 miesiące vs. 3,0 miesiące, HR=0,65; p=0,04).

Należy jednak zaznaczyć, że leczenie podtrzymujące może być stosowane jedynie u pacjentów, u których nie doszło do progresji w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny w pierwszej linii. Zatem nie wszyscy pacjenci skorzystają z immunoterapii, w szczególności pacjenci z bardziej agresywną chorobą (postępującą przed ukończeniem 4-6 cykli chemioterapii opartej na pochodnych platyny). W badaniu Li 2023 przeprowadzonym w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej wykazano, że aż **dwie trzecie pacjentów z 1L mUC leczonych chemioterapią opartą na cisplatynie nie otrzymuje leczenia podtrzymującego awelumabem**.

W przeciwieństwie do awelumabu, terapia skojarzona niwolumabem, gemcytabiną i cisplatyną jest szczególnie wskazana w pierwszej linii leczenia pacjentów z mUC spełniających kryteria kwalifikacji do cisplatyny. Awelumab natomiast nie jest wskazany ani zatwierdzony do stosowania w pierwszej linii leczenia mUC, ani obok, ani zamiast chemioterapii opartej na związkach platyny.

Należy również zaznaczyć, że w Polsce poza chemioterapią i leczeniem podtrzymującym awelumabem ze środków publicznych w Polsce nie są finansowane inne opcje terapeutyczne. W związku z tym, złe rokowanie pacjentów (patrz rozdz. 2.1.4), niska skuteczność chemioterapii oraz leczenie awelumabem jedynie w przypadku braku progresji po chemioterapii opartej na platynie w 1L wskazuje na **wysokie niezaspokojenie potrzeb pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym**.

Kolejne linie leczenia systemowego

W związku z wynikami badania EV-302/KEYNOTE A39 i oczekiwaną zmianą paradygmatu w terapii I linii wraz z wprowadzeniem kombinacji EV i pembrolizumabu, a także wynikami badania CheckMate 901 oceniającym skojarzenie cisplatyny, gemcytabiny i niwolumabu, wybór kolejnych linii terapeutycznych u pacjentów, u których leczenie zakończyło się niepowodzeniem lub po progresji po leczeniu pierwszego rzutu stanowi istotne wyzwanie. W zależności od wyboru pierwszej linii terapii istnieją następujące możliwości.

Chemioterapia

U pacjentów kwalifikujących się do terapii skojarzonej, którzy otrzymali EV i pembrolizumab na bazie platyny można rozważyć chemioterapię gemcytabiną w skojarzeniu z cisplatyną lub karboplatiną, jednak dane dotyczące stanu chorobowego i toksyczności po leczeniu EV i pembrolizumabem są ograniczone (np. przy ustalaniu planu leczenia należy wziąć pod uwagę neuropatię po wcześniejszym leczeniu).

U pacjentów, którzy otrzymali już chemioterapie na bazie platyny w połączeniu z immunoterapią lub bez, dane dotyczące dalszej chemioterapii są bardzo zróżnicowane i pochodzą głównie z małych, jednoramiennych badań fazy II, z wyjątkiem jednego RCT z pojedynczą fazą III. Rozsądna strategia polega na ponownym podjęciu leczenia u pacjentów wrażliwych na związki platyny, jeśli progresja wystąpiła co najmniej od sześciu do dwunastu miesięcy po chemioterapii skojarzonej pierwszego rzutu opartej na platynie.

W badaniach II fazy gemcytabina, paklitaksel, docetaksel czy pemetreksed pozwalały na osiągnięcie obiektywnych odpowiedzi w zakresie 10-28% oraz mediany OS w zakresie 7,7-9,6 mies. Zastosowanie schematów skojarzonych gemcytabina + paklitaksel lub paklitaksel + karboplatyna wiązało się z uzyskiwaniem obiektywnych odpowiedzi w zakresie 27-44% i medianami OS 7,9-13 miesięcy. W badaniu III fazy, winflunina zastosowana w II linii pozwoliła na uzyskanie obiektywnych odpowiedzi u 8,6% chorych i kontroli choroby u 41,1% chorych w porównaniu do leczenia objawowego, w przypadku którego stabilizację (bez obiektywnych odpowiedzi) obserwowano jedynie u 24,8% chorych. Ostateczna analiza przeżycia całkowitego obejmująca wyłącznie chorych spełniających kryteria protokołu wykazała, że zastosowanie winfluniny wiązało się ze znamiennym zmniejszeniem względnego ryzyka zgonu o 22% (HR=0,78 [95%CI: 0,61; 0,96]) przy medianach OS wynoszących 6,9 miesięcy (winflunina) oraz 4,3 miesiąca (leczenie objawowe). Najbardziej wiarygodne dane dotyczące aktywności chemioterapii w ≥ 2 linii leczenia dostarczają najnowsze badania kliniczne III fazy oceniające nowe strategie terapeutyczne w porównaniu do jednolekowej chemioterapii (docetaksel, paklitaksel lub winflunina). W tych badaniach (Keynote-045, EV-301) zastosowanie chemioterapii (bez szczegółowych danych dotyczących aktywności konkretnego leku) wiązało się z uzyskaniem obiektywnych odpowiedzi u 11,4% (w tym CR u 3,3%) i stabilizacji choroby u 33,5% chorych w ramach II linii leczenia oraz obiektywnych odpowiedzi u 17,9% (w tym CR u 2,7%) i stabilizacji u 35,5% w III linii leczenia. Mediany OS i PFS dla chemioterapii w II linii (Keynote-045) wyniosły odpowiednio 7,3 mies. i 3,3 mies. [357], a w III linii (EV-301) - odpowiednio 7,4 miesiąca i 3,3 miesiąca [356]. Wyniki najnowszych badań, w których monoterapia docetaksel, paklitaksel lub winflunina 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 ≥ 2 linii leczenia, przy relatywnie niewielkim, udowodnionym wpływie na poprawę rokowania.

Immunoterapia u pacjentów leczonych związkami platyny i niestosujących immunoterapii

Inhibitory punktów kontrolnych, tj. pembrolizumab, niwolumab, atezolizumab, awelumab i durwalumab, wykazują podobną skuteczność i bezpieczeństwo u pacjentów z progresją w trakcie lub po poprzednim leczeniu opartym na platynie w badaniach fazy I, II i III.

Pembrolizumab jako leczenie drugiego rzutu wykazał istotną poprawę OS w wiodącym RCT fazy III do zatwierdzenia przez EMA i FDA. Pacjenci (n = 542) zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej pembrolizumab w monoterapii lub chemioterapii (paklitaksel, docetaksel lub winflunina). Mediana OS w przypadku pembrolizumabu wyniosła 10,3 miesiąca [95% CI: 8,0; 11,8] vs. 7,4 miesiąca [95%CI: 6,1; 8,3] dla chemioterapii (HR=0,73 [95%CI: 0,59; 0,91], p = 0,002) niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1.

Atezolizumab był pierwszym inhibitorem punktu kontrolnego zatwierdzonym przez FDA w leczeniu przerzutowego UC na podstawie wyników badań fazy I i II, jednak wskazanie to

zostało następnie wycofane. W badaniu fazy III RCT (IMvigor211) obejmującym 931 pacjentów, porównującym atezolizumab z chemioterapią drugiej linii (paklitaksel, docetaksel lub winflunina) nie osiągnięto pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim była poprawa OS u pacjentów z wysokim poziomem ekspresji PD-L1 po 11,1 miesiącach (atezolizumab) w porównaniu z 10,6 miesiącami (chemioterapia) (stratyfikowany HR: 0,87 [95% CI: 0,63; 1,21], $p = 0,41$).

Inhibitor PD-1, niwolumab, został zatwierdzony przez FDA na podstawie wyników jednoramiennego badania fazy II (CheckMate 275), do którego włączono 270 pacjentów leczonych wcześniej platyną. Pierwszorzędnym punktem końcowym był ORR wynoszący 19,6% i OS dla całej grupy 8,74 miesiąca. W badaniu TITAN-TCC oceniano bezpieczeństwo i aktywność niwolumabu w połączeniu z dużą dawką ipilimumabu (3 mg/kg) u osób nieodpowiadających na leczenie (choroba stabilna lub postępująca) w leczeniu drugiego rzutu u 83 pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego z przerzutami. Pięćdziesięciu pacjentów (60%) otrzymało co najmniej jedno wzmocnienie terapii poprzez dodanie ipilimumabu, a wskaźnik odpowiedzi oceniony przez badacza wyniósł 33% (CR: 7%), co świadczy o obiecujących wynikach stosowania tej strategii w porównaniu z częstością podaną w CheckMate 275.

Inne opcje terapeutyczne

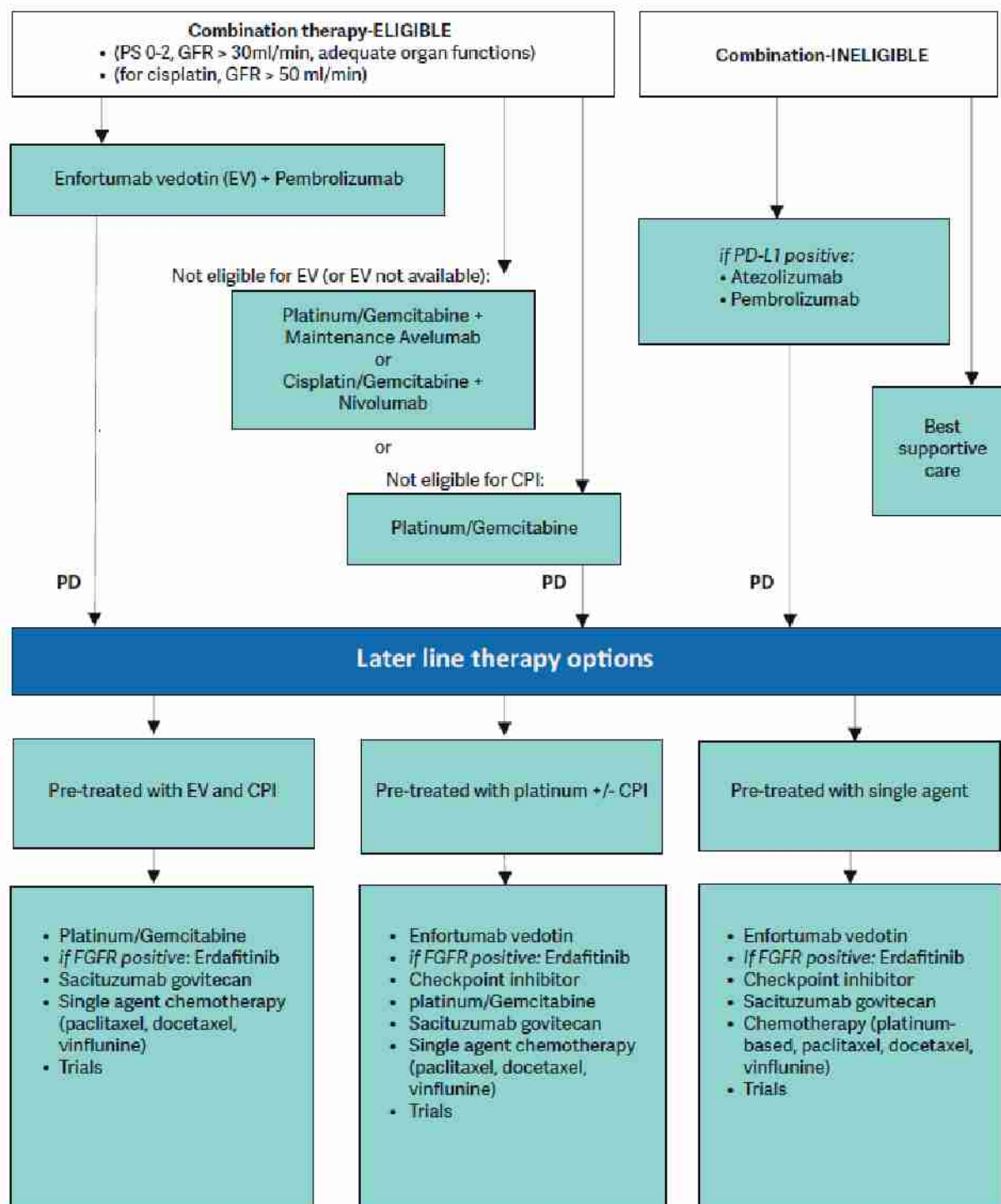
Wśród innych opcji terapeutycznych w 2L leczenia mUC wyróżnia się: enfortumab wedotyny, sacytuzumab gowitekan, czy erdafitinib.

Chociaż wytyczne dotyczące 2L mUC obejmują immunoterapię, w przypadku leczenia przerzutowego 2L zazwyczaj obserwuje się spadek liczby pacjentów kwalifikujących się i chętnych do leczenia w porównaniu z 1L; jedynie około 35% pacjentów z mUC, którzy rozpoczęli leczenie 1L, może kontynuować leczenie 2L (Doshi 2020).

Należy zaznaczyć, że w Polsce dostępna jest tylko jedna immunoterapia w 2L mUC, tj. enfortumab wedotyny.

Na poniższym rysunku podstawiono schemat postępowania w przypadku przerzutowego raka pęcherza moczowego na podstawie wytycznych EAU z 2024 r.

Rys. 21. Schemat postępowania w przypadku przerzutowego raka pęcherza moczowego na podstawie wytycznych EAU z 2024 r. (EAU MIBC 2024).



EV - enfortumab vedotyny; FGFR - receptor czynnika wzrostu fibroblastów (ang. *fibroblast growth factor receptor*); GFR - współczynnik filtracji kłębuszkowej; PS - status sprawności; CPI - inhibitory punktów kontrolnych; PD-L1 - ligand receptora śmierci programowanej 1 (ang. *programmed death receptor-1*); PD - progresja choroby.

2.1.7.2 Rak cewki moczowej (UC)

Poniżej przedstawiono postępowanie w przypadku raka cewki moczowej (UC) na podstawie wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Polskiego Towarzystwa Urologicznego z 2022 r. (PTOK/PTU 2022) opracowanych na podstawie Wytycznych Europejskiego Towarzystwa Urologicznego z 2021 roku dotyczących raka pęcherza moczowego. Ze względu na publikacje nowych wytycznych EAU z 2024 r. uwzględniono również aktualizację odpowiednich wytycznych (EAU UC 2024).

Zlokalizowana choroba u mężczyzn

Leczenie raka dalszej cewki moczowej u mężczyzn następuje po zabiegu leczenia raka prącia i ma chirurgiczny charakter wycięcia zmiany pierwotnej z szerokim marginesem bezpieczeństwa. Guzy dystalnej części cewki moczowej roją znacznie lepiej w porównaniu z guzami proksymalnymi.

Leczenie zlokalizowanego raka cewki moczowej u kobiet

Typowym leczeniem raka cewki moczowej u kobiet jest radykalna ureterektomia z wycięciem cewki moczowej wraz z otaczającą tkanką łączną oraz mięśniem opuszkowo-jamistym, zamknięciem szyi pęcherza i wytworzenie cystostomii z użyciem wyrostka robaczkowego.

Dystalna resekcja z intencją zaoszczędzenia fragmentu cewki jest możliwa do wykonania pod warunkiem ujemnych marginesów. Wznowa miejscowa jest stwierdzana (pomimo ujemnych marginesów) u 22-60% chorych. Resekcja >2 cm związana była z 42% nietrzymaniem moczu (i ewentualną koniecznością dodatkowych operacji rekonstrukcyjnych).

Techniki ablacyjne (TUR, laser) dotyczące małych dystalnie położonych guzów związane są z 16% ryzykiem wznowy oraz 50% przeżyciem specyficznym dla nowotworu.

Z kolei w radioterapii (dawka skumulowana 65Gy) pozwala na uzyskanie 64% przeżyć bez wznowy miejscowej, oraz siedmioletnie specyficzne przeżycie dla nowotworu u 49% chorych. Istotnym problemem są jednak działania niepożądane radioterapii sięgające 49% (30% powikłania ciężkie), w tym zwężenia cewki moczowej, przetoki, martwica, zapalenie (także krwotoczne) pęcherza moczowego.

Terapia multimodalna w miejscowo zaawansowanym raku cewki moczowej

Terapia multimodalna w pierwotnym raku cewki moczowej niezależnie od płci polega na:

- leczeniu chirurgicznym,
- chemioterapii,
- radioterapii.

Chemioterapia oparta na cisplatynie wydłuża przeżycie w grupie chorych z przerzutami do węzłów chłonnych. Chorzy $\geq$ cT3 +/- cN+, którzy otrzymali neoadjuwantową chemioterapię (lub radiochemioterapię), wykazywali poprawę przeżycia w porównaniu do chorych, u których najpierw wykonano procedurę operacyjną. Powyższe obserwacje oparte są jednak wyłącznie na badaniach retrospektywnych.

Chemioterapia oparta na 5-fluorouracylu i mitomycynie C u chorych na miejscowo zaawansowanego raka płaskonabłonkowego w połączeniu z radioterapią stanowi alternatywę dla leczenia chirurgicznego. Całkowita odpowiedź obserwowana jest u około 80% chorych, a pięcioletnie całkowite przeżycie i przeżycie specyficzne dla nowotworu wynosiły odpowiednio 52% i 68%. Leczenie chirurgiczne u chorych nieodpowiadających na radiochemioterapię nie przynosiło poprawy w rokowaniu. Retrospektywne badania wykazują także poprawę w całkowitym przeżyciu u chorych, u których zastosowana została radioterapia i leczenie chirurgiczne w porównaniu do samodzielnego leczenia chirurgicznego.

Leczenie wznowy miejscowej

W przypadku wznowy miejscowej wskazane jest leczenie chirurgiczne lub ratunkowa radioterapia.

Leczenie raka urotelialnego prostaty

Leczenie raka urotelialnego prostaty polega na rozległej przezcewkowej elektroresekcji gruczołu krokowego, a następnie na podawaniu serii wlewk z BCG. Ta metoda jest skuteczna u chorych z rakiem urotelialnym w stopniu zaawansowania Ta lub Tis. U chorych z naciekiem podścieliska lub nieodpowiadających na leczenie metodą z wyboru jest cystoprostatektomia z rozległą limfadenektomią.

Choroba przerzutowa

Brak jest aktualnie mocnych dowodów na leczenie choroby przerzutowej w raku cewki moczowej. Leczenie uzależnione jest od wyniku badania histopatologicznego. Rozważana jest immunoterapia, paliatywne leczenie chirurgiczne, które może wpłynąć pozytywnie na jakość życia u wyselekcjonowanych chorych. Jeśli dominuje typ urotelialny można postępować zgodnie z wytycznymi EAU dotyczącymi leczenia naciekającego lub przerzutowego raka pęcherza moczowego (patrz rozdz. 2.1.7.1.2). Mimo, że pacjenci z rakiem cewki moczowej zostali włączeni do dużych badań klinicznych dotyczących immunoterapii, jak dotąd pod względem odsetka odpowiedzi nie są dostępne żadne analizy w podgrupach.

2.1.7.3 Rak urotelialny górnych dróg moczowych (UTUC)

Leczenie raka urotelialnego górnych dróg moczowych zależy od stopnia zaawansowania klinicznego i grupy ryzyka UTUC (Drewa 2018).

Choroba niskiego ryzyka

U pacjentów z UTUC niskiego ryzyka podstawową opcję leczenia jest leczenie oszczędzające nerki: lokalne, wycięcie (elektroresekcja lub ablacja laserowa zmiany z dostępu endoskopowego) lub laparoskopowe wycięcie odcinka moczowodu.

Operacja oszczędzająca nerkę w przypadku UTUC niskiego ryzyka zmniejsza zachorowalność związaną z radykalną nefroureterektomią (np. utrata czynności nerek), bez pogarszania wyników onkologicznych. W przypadku nowotworów niskiego ryzyka jest to tzw. preferowane podejście, ponieważ przeżycie jest podobne do tego po radykalnej nefroureterektomii (RNU).

Dystalną nefroureterektomię można rozważyć w przypadku guza niskiego ryzyka w dystalnym moczowodzie, jeśli nie jest możliwe leczenie endoskopowe.

Choroba wysokiego ryzyka

Większość wykrywanych UTUC jest wskazaniem do leczenia radykalnego polegającego na wycięciu nerki z usunięciem całego moczowodu i ujścia pęcherzowego moczowodu (tzw. rozeta pęcherza moczowego) oraz ewentualną limfadenektomią w przypadku postaci naciekowych UTUC. Dopęcherzowa wlewka z chemioterapeutyku po nefroureterektomii zmniejsza ryzyko nawrotu w pęcherzu moczowym.

Leczenie oszczędzające nerkę należy rozważyć i proponować w guzach wysokiego ryzyka w przypadkach „wymuszonych” (niewydolność nerek, jedna nerka). Warunkiem wykonania leczenia oszczędzającego nerkę jest możliwość dalszej ścisłej obserwacji. Dystalną nefroureterektomię można rozważyć u chorych z guzem wysokiego ryzyka w przypadkach „wymuszonych”.

Wytyczne EAU wskazują, że u pacjentom z pT2-T4 i/lub chorobą pN+ kwalifikującym się do chemioterapii opartej na platynie można zaproponować leczenie uzupełniające. W przypadku pacjentów niekwalifikujących się do leczenia platyną lub którzy odmówili stosowania chemioterapii, w przypadku choroby > pT3 i/lub pN+ po wcześniejszym RNU w monoterapii lub > ypT2 i/lub ypN+ choroby po wcześniejszej chemioterapii neoadjuwantowej, a następnie RNU, można omówić leczenie uzupełniające niwolumabem.

Postępowanie w przypadku choroby przerzutowej UTUC jest zbliżone do postępowania w chorobie przerzutowej raka pęcherza moczowego (patrz rozdz. 2.1.7.1.2).

2.1.8 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Odnaleziono następujące wytyczne praktyki klinicznej w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego lub przerzutowego raka urotelialnego⁵:

- wytyczne polskie:
 - Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Polskiego Towarzystwa Urologicznego z 2022 r. (PTOK/PTU 2022) - aktualizacja wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2013 r. (PTOK 2013);
- wytyczne zagraniczne:
 - *European Association of Urology*, dotyczące leczenia nienaciekającego błony mięśniowej raka pęcherza moczowego (EAU NIMBC 2024), naciekającego błonę mięśniową lub przerzutowego raka pęcherza moczowego (EAU MIBC 2024), raka urotelialnego górnych dróg moczowych (EAU UTUC 2024) oraz raka cewki moczowej z 2024 r. (EAU UC 2024);
 - *European Society for Medical Oncology* z 2022 r. (ESMO 2022) oraz aktualizacja z 2024 r. (ESMO 2024);

⁵ Biorąc pod uwagę zmianę standardu leczenia w związku z niedawną publikacją wyników badań EV-302/KEYNOTE A39 i CheckMate 901 nie uwzględniono wytycznych opublikowanych przed 2022 r.

- *National Comprehensive Cancer Network z 2024 r. (NCCN 2024);*
- *National Cancer Institute z 2024 r. (NCI BC 2024).*

Zgodnie wytycznymi praktyki klinicznej w leczeniu przerzutowego raka urotelialnego stosuje się leczenie systemowe. Dotychczas standardem postępowania w pierwszej linii leczenia była terapia skojarzona na bazie cisplatyny (PTOK PTU 2022). Należy jednak zaznaczyć, że wytyczne PTOK/PTU zostały opracowane m. in. na podstawie wytycznych EAU z 2021 roku dotyczących raka pęcherza moczowego, tj. przed datą publikacją badań EV-302/KEYNOTE A39 i CheckMate 901 kwestionujących wieloletni paradygmat leczenia chorych z przerzutowym rakiem pęcherza moczowego.

Aktualnie najnowsze wytyczne praktyki klinicznej (EAU MIBC 2024, ESMO 2024, NCCN 2024) wskazują, że w pierwszej kolejności pacjenci kwalifikujący się do leczenia terapiami skojarzonymi powinni otrzymać enfortumab wedotyny [EV] w połączeniu z pembrolizumabem (jeśli EV jest dostępny). W przypadku braku kwalifikacji do leczenia EV (lub braku dostępności/odmowy pacjenta) preferowaną opcję leczenia stanowi chemioterapia na bazie platyny (gemcytabina + cisplatyna/karboplatyna), a następnie terapia podtrzymująca awelumabem (u pacjentów z co najmniej stabilną chorobą po chemioterapii). U pacjentów kwalifikujących się do leczenia cisplatyną wytyczne zalecają również stosowanie niwolumabu w połączeniu z cisplatyną i gemcytabiną, a następnie terapię podtrzymującą niwolumabem.

Tab. 20. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego lub przerzutowego raka urotelialnego (głównie raka pęcherza moczowego).

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Wytyczne polskie	
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej i Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTOK/PTU 2022)	Wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Polskiego Towarzystwa Urologicznego z 2022 r., dotyczące leczenia pierwszej linii leczenia systemowego u chorych z przerzutami: • U chorych na przerzutowego raka urotelialnego w kwalifikacji do leczenia systemowego pierwszej linii należy uwzględnić stan sprawności, wydolność narządową oraz choroby współistniejące (II, A). • W razie braku przeciwwskazań w pierwszej linii leczenia zalecane są schematy chemioterapii oparte o cisplatynę (GC, HD-MVAC + G-CSF) (I, A). • U chorych na przerzutowego raka urotelialnego z przeciwwskazaniami do leczenia cisplatyną zalecane jest zastosowanie gemcytabiny z karboplatyną (I, B). • U chorych, którzy uzyskali co najmniej stabilizację po chemioterapii pierwszej linii opartej o gemcytabinę w skojarzeniu z pochodną platyny, wskazane jest zastosowanie leczenia podtrzymującego awelumabem (I, A). • U chorych na raka urotelialnego ze stwierdzoną ekspresją PD-L1, którzy nie kwalifikują się do leczenia cisplatyną, można zastosować w pierwszej linii leczenia atezolizumab lub pembrolizumab (II, B). • U chorych w stanie sprawności ECOG 2 z istotnymi klinicznie chorobami współistniejącymi oraz chorych w stanie sprawności ECOG ≥ 3 zaleca się wyłącznie najlepsze leczenie objawowe (I, A).
Wytyczne zagraniczne	

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
European Association of Urology z 2024 r. (EAU MIBC 2024, EAU UTUC 2024, EAU UC 2024)	<u>Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Urologicznego z 2024 r. dotyczące leczenia pierwszej linii przerzutowego raka pęcherza moczowego:</u> • U pacjentów kwalifikujących się do terapii skojarzonej zalecane jest zastosowanie koniugatu przeciwciało-lek, tj. enfortumabu wedotyny (EV) w połączeniu z inhibitorem punktu kontrolnego (CPI), tj. pembrolizumabem. • U pacjentów z przeciwwskazaniami do EV lub gdy EV nie jest dostępny należy zaproponować chemioterapię skojarzoną zawierającą platynę (cisplatyna lub karboplatyna plus gemcytabina), a następnie leczenie podtrzymujące awelumabem u pacjentów z co najmniej stabilną chorobą po chemioterapii. • U pacjentów z przeciwwskazaniami do EV lub gdy EV nie jest dostępny i kwalifikującymi się do stosowania cisplatyny należy rozważyć zastosowanie cisplatyny/gemcytabiny w skojarzeniu z niwolumabem. • Jeżeli istnieją przeciwwskazania do terapii inhibitorami punktu kontrolnego należy zastosować chemioterapię skojarzoną zawierającą platynę (cisplatyna lub karboplatyna plus gemcytabina). • U pacjentów niekwalifikujących się do terapii skojarzonej, w przypadku wysokiej ekspresji PD-1 należy rozważyć zastosowanie pembrolizumabu w monoterapii lub atezolizumabu. <u>Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Urologicznego z 2024 r. dotyczące leczenia raka górnych dróg moczowych:</u> • Postępowanie w przypadku choroby przerzutowej UTUC jest zbliżone do postępowania w chorobie przerzutowej raka pęcherza moczowego (patrz powyżej). <u>Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Urologicznego z 2024 r. dotyczące leczenia raka cewki moczowej:</u> • Leczenie choroby przerzutowej w raku cewki moczowej uzależnione jest od wyniku badania histopatologicznego. • Ze względu na brak mocnych dowodów, rozważana jest immunoterapia, paliatywne leczenie chirurgiczne, które może wpłynąć pozytywnie na jakość życia u wyselekcjonowanych chorych. • Jeśli dominuje typ urotelialny można postępować zgodnie z wytycznymi EAU dotyczącymi leczenia naciekającego lub przerzutowego raka pęcherza moczowego (patrz powyżej).
European Society for Medical Oncology z 2024 r. (ESMO 2024)	<u>Wytyczne ESMO z 2024 r. dotyczące leczenia pierwszej linii przerzutowego raka urotelialnego:</u> • Enfortumab wedotyny w połączeniu z pembrolizumabem jest zalecany jako preferowana terapia pierwszego rzutu w leczeniu zaawansowanego lub z przerzutami UC, niezależnie od tego, czy kwalifikują się do leczenia związkami platyny [I, A]. • U pacjentów, u których nie można zastosować połączenia enfortumab wedotyny i pembrolizumabu należy zastosować niwolumab i maksymalnie 6 cykli gemcytabiny w połączeniu z cisplatyną (tylko jeśli pacjent kwalifikuje się do leczenia cisplatyną) [I, A] lub do 6 cykli chemioterapii na bazie platyny (gemcytabina plus cisplatyna lub karboplatyna) [I, A], a następnie awelumab w leczeniu podtrzymującym (w przypadku leczenia bez postępu choroby nowotworowej) [I, A]. • Inhibitory punktu kontrolnego w monoterapii odgrywają ograniczoną rolę w leczeniu zaawansowanym pierwszego rzutu choroby i nie powinny być rutynowo zalecane [I, D].

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
<i>National Comprehensive Cancer Network z 2024 r. (NCCN 2024)</i>	<u>Rak pęcherza moczowego</u> U pacjentów kwalifikujących się do leczenia cisplatyną: 1. Preferowane schematy: • pembrolizumab i enfortumab wedotyny (kat. 1); 2. Inne zalecane schematy: • gemcytabina + cisplatyna (kat. 1) i terapia podtrzymująca awelumabem (kat. 1); • niwolumab + gemcytabina + cisplatyna (kat. 1) i terapia podtrzymująca niwolumabem (kat. 1); 3. Przydane w wyjątkowych okolicznościach: • DDMVAC (metotreksat w wysokiej dawce, winblastyna, doksorubicyna i cisplatyna) (kat. 1) i terapia podtrzymująca awelumabem (kat. 1). U pacjentów niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną 1. Preferowane schematy: • pembrolizumab i enfortumab wedotyny (kat. 1); 2. Inne zalecane schematy: • gemcytabina + karboplatyna (kat. 1) i terapia podtrzymująca awelumabem (kat. 1); 3. Przydane w wyjątkowych okolicznościach: • gemcytabina; • gemcytabina + paklitaksel; • ifosfamid + doksorubicyna + gemcytabina (u pacjentów z dobrą funkcją nerek i dobrym stanem sprawności); • pembrolizumab (u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do żadnej chemioterapii zawierającej platynę); • atezolizumab (tylko u pacjentów, których nowotwór wykazuje ekspresję PD-L1 lub którzy nie kwalifikują się do żadnej chemioterapii zawierającej platynę niezależnie od ekspresji PD-L1) (kat. 2B).
<i>National Cancer Institute z 2024 r. (NCI BC 2024)</i>	1. Enfortumab wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem stanowi opcję terapeutyczną pierwszego rzutu przerzutowej raka pęcherza moczowego u pacjentów bez przeciwwskazań. 2. Przez wiele lat chemioterapia oparta na cisplatynie była standardowym leczeniem systemowym pierwszego rzutu u pacjentów z rakiem urotelialnym w IV stopniu zaawansowania, którzy kwalifikowali się do leczenia cisplatyną. Randomizowane, kontrolowane badanie III fazy wykazało dłuższy czas przeżycia całkowitego w przypadku stosowania chemioterapii opartej na cisplatynie w skojarzeniu z niwolumabem w porównaniu z samą chemioterapią. 3. Schematy chemioterapii skojarzonej oparte na cisplatynie stanowią standardową opcję leczenia pacjentów z rakiem pęcherza moczowego w stadium IV.

Wytyczne ESMO 2022/ESMO 2024:

I - Dowody pochodzące z co najmniej jednego, dużego randomizowanego, kontrolowanego badania, charakteryzującego się dobrą jakością metodologiczną (niskie ryzyko błędu) lub metaanalizy przeprowadzonej na podstawie poprawnie przeprowadzonych badań bez heterogeniczności; II - Małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań o wykazanej heterogeniczności; A - Mocne dowody skuteczności z istotną korzyścią kliniczną, silna rekomendacja; B - Mocne lub umiarkowane dowody skuteczności, ale z ograniczonymi korzyściami klinicznymi,

ogólnie rekomendowane; C - Niewystarczające dowody skuteczności lub korzyści nie przewyższają ryzyka lub innych negatywnych aspektów (zdarzenia niepożądane, koszty itp.), opcjonalnie; D - Umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub dotyczące niekorzystnych wyników, na ogół niezalecane.

Wytyczne NCCN 2024:

1 - Rekomendacja na podstawie dowodów wyższego poziomu jednolita opinia członków NCCN, że interwencja jest właściwa; 2A - Rekomendacja na podstawie dowodów niższego poziomu, jednolita opinia członków NCCN, że interwencja jest właściwa; 2B - Rekomendacja na podstawie dowodów niższego poziomu, ogólna opinia członków NCCN, że interwencja jest właściwa.

2.2 Wybór populacji docelowej

Niwolumab (Opdivo®) jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w leczeniu raka nerki, raka urotelialnego, niedrobnokomórkowego raka płuc, międzybłoniaka opłucnej, odpornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina, płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi, płaskonabłonkowego raka jamy ustnej, gardła lub krtani, czerniaka skóry lub błon śluzowych, raka przetyku, raka połączenia żołądkowo-przetykowego, zaawansowanego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przetykowego oraz zaawansowanego raka jelita grubego w ramach grupy limitowej 1144.0, Niwolumab w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego (Obwieszczenie MZ).

Wnioskowane wskazanie obejmuje stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego u dorosłych chorych.

2.2.1 Liczebność populacji docelowej

Populację docelową wskazaną we wniosku stanowią dorośli chorzy z nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem urotelialnym w pierwszej linii leczenia.

W oszacowaniach wykorzystano dane na temat zachorowalności na raka pęcherza moczowego, raka miedniczki nerkowej, raka moczowodu i raka cewki moczowej⁶ (ICD-10: C65-68) w latach 1999-2019 (wykluczono dane za lata 2020-2022 ze względu na obserwowane zaburzenia związane z pandemią COVID-19) rejestrowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie (KRN Raporty). Ze względu na brak dostępu do danych w grupie wiekowej 18+, konserwatywnie wykorzystano dane raportowane w grupie 15+.

Tab. 21. Oszacowania liczby chorych z rakiem pęcherza moczowego, rakiem miedniczki nerkowej i rakiem moczowodu (ICD-10: C65-68) w kolejnych latach w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2019.

Rok	Liczba chorych	Uwagi
1999	4 919	Dane KRN
2000	5 469	

⁶ W badaniu klinicznym CheckMate 901, na podstawie którego zarejestrowano niwolumab w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w analizowanym wskazaniu, uwzględniono chorych z rakiem urotelialnym pęcherza moczowego, miedniczki nerkowej, moczowodu i cewki moczowej.

Rok	Liczba chorych	Uwagi
2001	5 286	
2002	5 624	
2003	5 763	
2004	5 871	
2005	6 157	
2006	6 040	
2007	6 338	
2008	6 768	
2009	6 977	
2010	6 916	
2011	6 748	
2012	7 282	
2013	7 566	
2014	7 490	
2015	7 857	
2016	7 972	
2017	7 948	
2018	8 224	
2019	8 082	
2020	8 516	Prognoza
2021	8 679	
2022	8 841	
2023	9 004	
2024	9 166	
2025	9 329	
2026	9 491	
2027	9 654	

Prognozowaną liczbę chorych z rakiem pęcherza moczowego, miedniczki nerkowej i moczowodu (ICD-10: C65-67) w Polsce w I i II roku analizy oszacowano na odpowiednio 9 491 i 9 654.

W oszacowaniu liczby chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym (kwalifikujących się do leczenia systemowego cisplatyną) wykorzystano podejście analityczne oraz dane literaturowe pozytywnie zweryfikowane przez AOTMiT w analizie weryfikacyjnej dla awelumabu w leczeniu podtrzymującym raka urotelialnego (AWA Bavencio 2021).



Odsetek chorych z typem urotelialnym

Odsetek pacjentów z typem urotelialnym przyjęto na podstawie opinii ekspertów klinicznych w ramach panelu ekspertów przeprowadzonego w 2017 r. zgodnie z analizą wpływu na budżet oraz analizą weryfikacyjną „*Leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii zawierającej pochodne platyny*”. Wartość przyjęta w ramach panelu ekspertów jest spójna z danymi literaturowych (Skrzypczyk 2012).

Odsetek chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym

Na podstawie klasyfikacji *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) TNM przyjęto, że nieoperacyjny lub przerzutowy rak urotelialny klasyfikowany jest łącznie jako IV stopień zaawansowania choroby (zgodnie z podejściem analitycznym wykorzystanym w analizie wpływu na budżet, pozytywnie zweryfikowanym przez AOTMiT w analizie weryfikacyjnej dla awelumabu w leczeniu podtrzymującym raka urotelialnego; AWA Bavencio 2021).

Stopień IV zaawansowania raka urotelialnego obejmuje (ESMO 2022, EAU MIBC 2024, EAU NIMBC 2024):

- guz naciekający ścianę miednicy, powłoki brzucha (T4b), bez obecności przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych (N0), bez przerzutów odległych;
- każde stadium guza (każde T), obecność przerzutów do regionalnych/licznych węzłów chłonnych w miednicy mniejszej (węzły podbrzuszne, zastonowe, biodrowe zewnętrzne lub przedkrzyżowe) i/lub przerzutów w węźle chłonnym biodrowym wspólnym (każde N), obecność przerzutów w pozaregionalnych węzłach chłonnych (M1a)
- każde stadium guza (każde T), obecność przerzutów do regionalnych/licznych węzłów chłonnych w miednicy mniejszej (węzły podbrzuszne, zastonowe, biodrowe zewnętrzne lub przedkrzyżowe) i/lub przerzutów w węźle chłonnym biodrowym wspólnym (każde N), obecność przerzutów odległych (M1b).

W wariantcie podstawowym analizy odsetek pacjentów w stadium IV przyjęto na podstawie danych z rejestru SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program) na poziomie 18,3% (10 558/57 718) w populacji USA (Ma 2020) zgodnie z założeniami przedstawionymi w analizie wpływu na budżet i analizie weryfikacyjnej dla awelumabu w leczeniu podtrzymującym raka urotelialnego (AWA Bavencio 2021). Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych (specjalistów w dziedzinie raka pęcherza moczowego) około 15-20% pacjentów ma nieoperacyjny rak pęcherza lub pierwotnie rozsianą chorobę nowotworową (Raport RPM 2024), co jest spójne z danymi z rejestru SEER (Ma 2020).

Według danych przedstawionych w opracowaniu „Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii” z 2015 roku (MPZ 2015), w 2012 roku w Polsce wśród nowo rozpoznanych pacjentów z rakiem urotelialnym 38,2% miało IV stopień zaawansowania (13,4% III stopień, 41,2% II stopień oraz tylko 7,2% stopień I). W porównaniu z innymi danymi literaturowymi, wartości te wydają się być zawyżone i z tego względu zostały uwzględnione w wariantcie maksymalnym.

W wariantcie minimalnym (analogicznie jak w oszacowaniach dla awelumabu; BIA Bavencio 2021) odsetek chorych w stadium IV przyjęto na podstawie danych długookresowych (pacjenci z lat 1985-2014) z Norwegii na poziomie 6,9% (Andreassen 2016).

Tab. 22. Odsetek chorych w IV stadium zaawansowania.

Wariant analizy	Wartość	Źródło
BC	18,3%	Ma 2020 (rejestr SEER)
MIN	38,2%	Andreassen 2016
MAX	6,9%	MPZ 2015

Dodatkowo, należy również uwzględnić możliwość wystąpienia nawrotu lub progresji choroby do IV stopnia zaawansowania u innych pacjentów, tj. początkowo zdiagnozowanych we wcześniejszych stadiach choroby. Na podstawie badania Stein 2001, w którym przedstawiono wyniki standardowego leczenia operacyjnego u chorych z rakiem pęcherza moczowego (N = 1 054) oszacowano odsetek pacjentów przechodzących rocznie do stadium IV (ważony odsetek chorych przechodzących bezpośrednio do stadium IV oddzielnie ze stadiów I, II i III) - patrz Tab. 23.

Tab. 23. Odsetek chorych w nawrotem/progresją po stadium I-III.

Wariant analizy	Wartość	Źródło
BC	16,9%	Stein 2001
MIN	16,3%	
MAX	16,4%	

Odsetek chorych otrzymujących leczenie systemowe i kwalifikujących się do leczenia cisplatyną

W kolejnym kroku uwzględniono, że w ramach pierwszej linii leczenia nie wszyscy pacjenci z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym otrzymają leczenie systemowe. Dodatkowo, biorąc pod uwagę analizowane skojarzenie niwolumabu z cisplatyną i gemcytabiną liczebność populacji ograniczono do chorych kwalifikujących się do leczenia cisplatyną.

Prognozowaną na lata 2026-2027 liczebność chorych z nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem urotelialnym w pierwszej linii wraz z zestawieniem kolejnych kroków oszacowania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 24. Oszacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku - analiza podstawowa.

Parametr	2026	2027
Liczba zachorowań z powodu raka pęcherza moczowego, miedniczki nerkowej, moczowodu i cewki moczowej	9 491	9 654
Odsetek chorych z typem urotelialnym	94,0%	
Liczba chorych z rakiem urotelialnym	8 922	9 075
Odsetek chorych w stadium I-III	81,7%	
Liczba chorych w stadium I-III	7 289	7 414

[illegible]

3 Interwencja

Analizowaną interwencją jest niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego. Szczegółowe dane dotyczące niwolumabu przedstawiono w poniższych rozdziałach.

3.1 Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące niwolumabu.

Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA) (Opdivo ChPL).

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

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Opdivo®, koncentrat do sporządzania roztworów do infuzji, 10 mg/ml Produkt Opdivo dostępny jest w Polsce w następujących opakowaniach*: • 1 fiol. 4 ml, 05909991220501, Rpz, nrEU: EU/1/15/1014/001; • 1 fiol. 10 ml, 05909991220518, Rpz, nrEU: EU/1/15/1014/002; • 1 fiol. 24 ml, 08027950800100, Rpz, nrEU: EU/1/15/1014/003.
Kod ATC i nazwa grupy	Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty leków z przeciwciałami, inhibitory PD-1/PDL-1 (Białko programowanej śmierci 1/ligand śmierci 1), kod ATC: L01FF01.
Substancja czynna	niwolumab
Wskazanie rejestracyjne dotyczące leczenia raka urotelialnego w I linii	Niwolumab w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną jest wskazany do leczenia pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego u dorosłych pacjentów.
Wnioskowane wskazanie	Niwolumab w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną jest wskazany do leczenia pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego u dorosłych pacjentów.
Dawkowanie	Leczenie powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze, doświadczeni w leczeniu nowotworów. <u>Ocena ekspresji</u> Jeżeli jest to określone we wskazaniu do stosowania, kwalifikację pacjenta do leczenia niwolumabem na podstawie ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, należy potwierdzić zwalidowanym testem. <u>Dawkowanie w pierwszej linii leczenia raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami</u> Zalecana dawka wynosi 360 mg niwolumabu podawanego dożylnie przez 30 minut w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną co 3 tygodnie aż do 6 cykli, a następnie niwolumab w monoterapii podawany dożylnie albo w dawce 240 mg co 2 tygodnie przez 30 minut albo w dawce 480 mg co 4 tygodnie przez 30 minut. Leczenie niwolumabem należy kontynuować do momentu stwierdzenia progresji choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania

	objawów toksyczności lub do 24 miesięcy od podania pierwszej dawki, cokolwiek nastąpi wcześniej.
Sposób podawania	Produkt leczniczy OPDIVO jest przeznaczony tylko do stosowania dożylnego. Należy go podawać we wlewie dożylnym w czasie 30 lub 60 minut w zależności od dawki. Wlew należy podawać w linii infuzyjnej przez sterylny, niepirogenny filtr o małym stopniu wiązania białka, o średnicy porów 0,2-1,2 µm. Nie można podawać produktu leczniczego Opdivo w szybkim wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie. Całkowitą wymaganą dawkę produktu leczniczego Opdivo można podać bezpośrednio w postaci roztworu 10 mg/ml lub roztwór ten można rozcieńczyć roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%). W czasie podawania w skojarzeniu z ipilimumabem i (lub) chemioterapią, produkt Opdivo należy podawać jako pierwszy, ipilimumab (jeśli dotyczy) należy podawać po nim, a następnie chemioterapię tego samego dnia. Do każdego wlewu należy stosować osobne worki infuzyjne i filtry.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (HuMAb), z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), które wiąże się z receptorem zaprogramowanej śmierci-1 (PD-1) i blokuje jego oddziaływanie z PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest ujemnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że uczestniczy w kontroli odpowiedzi immunologicznej ze strony limfocytów T. Przyłączenie się do receptora PD-1 ligandów PD-L1 i PD-L2, które są obecne na komórkach prezentujących przeciwciała i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworów lub w innych komórkach występujących w mikrośrodkowisku guza, powoduje zahamowanie proliferacji limfocytów T oraz wydzielania cytokin. Niwolumab nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie przyłączania się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1. W modelach myszy syngenicznych zablokowanie aktywności receptora PD-1 powodowało zmniejszenie wzrostu guza.

*wniosek refundacyjny dla niwolumabu obejmuje dwie dawki produktu Opdivo (1 fiol. 4 ml i 1 fiol. 10 ml) - patrz rozdz. 3.2.

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny produktu leczniczego Opdivo®.

Tab. 26. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 czerwca 2015 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 kwietnia 2020 r. Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/15/1014/001-4.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<u>Czerniak</u> OPDIVO w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej. <u>Leczenie uzupełniające czerniaka</u>

	OPDIVO w monoterapii jest wskazany do leczenia uzupełniającego czerniaka w stopniu zaawansowania IIB lub IIC oraz czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej po całkowitej resekcji. <u>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)</u> Opdivo w skojarzeniu z ipilimumabem i 2 cyklami chemioterapii opartej na pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u dorosłych, u których w tkance nowotworowej nie występują mutacje aktywujące w genie EGFR lub translokacje w genie ALK. Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych. <u>Leczenie neoadiuwantowe NDRP</u> Opdivo w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany w leczeniu neoadiuwantowym operacyjnego, niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 1\%$. <u>Złośliwy międzybłoniak opłucnej (ang. <i>malignant pleural mesothelioma</i>, MPM)</u> Opdivo w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii nieoperacyjnego złośliwego międzybłoniaka opłucnej, u dorosłych pacjentów. <u>Rak nerkowokomórkowy (ang. <i>renal cell carcinoma</i>, RCC)</u> Opdivo w monoterapii jest wskazany do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych. Opdivo w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem. Opdivo w skojarzeniu z kabozantynibem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów. <u>Klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. <i>classical Hodgkin lymphoma</i>, cHL)</u> Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ang. <i>autologous stem cell transplant</i>, ASCT) i leczeniu brentuksymabem z wedotyną. <u>Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi (ang. <i>squamous cell cancer of the head and neck</i>, SCCHN)</u> Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych. <u>Rak urotelialny</u> Opdivo w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną jest wskazany do leczenia pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego u dorosłych pacjentów.
--	--

	Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny. <u>Leczenie uzupełniające raka urotelialnego</u> Opdivo w monoterapii jest wskazany do leczenia uzupełniającego raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową (ang. <i>muscle invasive urothelial carcinoma</i>, MIUC) u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$, z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji MIUC. <u>Rak jelita grubego w tym odbytnicy (ang. <i>colorectal cancer</i>, CRC) z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (ang. <i>mismatch repair deficient</i>, dMMR) lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (ang. <i>microsatellite instability-high</i>, MSI-H)</u> Opdivo w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany w leczeniu raka jelita grubego w tym odbytnicy u dorosłych pacjentów z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną, po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie. <u>Płaskonabłonkowy rak przetyku (ang. <i>oesophageal squamous cell carcinoma</i>, OSCC)</u> Opdivo w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przetyku, u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$. Opdivo w połączeniu z chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przetyku, u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$. Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawrotowym lub z przerzutami płaskonabłonkowym rakiem przetyku po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie i pochodnych platyny. <u>Leczenie uzupełniające raka przetyku lub połączenia żołądkowo-przetykowego (ang. <i>oesophageal or gastro-oesophageal junction cancer</i>, OC lub GEJC)</u> Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z rakiem przetyku lub połączenia żołądkowo-przetykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadjuwantowej. <u>Gruzołakorak żołądka, połączenia żołądkowo-przetykowego (ang. <i>gastro-oesophageal junction</i>, GEJ) lub przetyku</u> Opdivo w połączeniu z chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii HER-2 ujemnego, zaawansowanego lub z przerzutami gruczołakoraka żołądka, połączenia żołądkowo-przetykowego lub przetyku u dorosłych pacjentów, u których łączny wynik pozytywny (ang. <i>combined positive score</i>, CPS) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 5.
--	---

Status leku sierocego	nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania

3.1.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

3.1.3 Przedawkowanie

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

3.1.4 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa dla niwolumabu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi

Przed rozpoczęciem leczenia niwolumabem w skojarzeniu należy zapoznać się z ChPL innych produktów leczniczych w celu uzyskania dodatkowych informacji dotyczących profilu bezpieczeństwa.

Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią

Wyniki zebrane dla niwolumabu w dawce 240 mg co 2 tygodnie lub 360 mg co 3 tygodnie w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu różnych typów nowotworów (n = 1572), z minimalnym okresem obserwacji w zakresie od 7,4 miesiąca do 20 miesięcy z powodu gruczolakoraka żołądka, GEJ lub gruczolakoraka przełyku, OSCC lub raka urotelialnego, lub po 3 cyklach leczenia w przypadku operacyjnego NDRP wskazują, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 10\%$) były: nudności (51%), uczucie zmęczenia (41%), neuropatia obwodowa (34%), zmniejszenie łaknienia (32%), zaparcie (31%), biegunka (30%), wymioty (26%), zapalenie jamy ustnej (19%), ból brzucha (19%), wysypka (19%), bóle mięśniowo-szkieletowe (18%), gorączka (17%), obrzęk (w tym obrzęk obwodowy) (13%), kaszel (12%), świąd (11%) i hipoalbuminemia (10%). Częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3.-5. wynosiła 72% dla niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią, z odsetkiem 1,3% działań niepożądanych zakończonych zgonem, przypisanych do niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 6,44 miesiąca (95% CI: 5,95; 6,80) dla niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią, 4,34 miesiąca (95% CI: 4,04; 4,70) dla chemioterapii z powodu gruczolakoraka żołądka, GEJ lub gruczolakoraka przełyku, lub OSCC oraz 7,39 miesiąca (95% CI: 7,06; 8,38) dla raka urotelialnego.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane odnotowane u pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią (n = 1572). Działania te przedstawiono według układów narządów i według częstości. Częstości zdefiniowano jako: 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 $< 1/1000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych po wprowadzeniu do obrotu). W obrębie każdej grupy działania niepożądane uszeregowano zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tab. 27. Działanie niepożądane niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią.

Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Często	zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc ^a
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często	neutropenia ^b , niedokrwistość ^{b,i} , leukopenia ^b , limfocytopenia ^b , małopłytkowość ^b
Często	gorączka neutropeniczna ^a
Niezbyt często	eozynofilia
Zaburzenia układu immunologicznego	
Często	nadwrażliwość, reakcja związana z wlewem dożylnym (w tym zespół uwalniania cytokin)
Zaburzenia endokrynologiczne	
Często	niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, cukrzyca
Niezbyt często	niewydolność nadnerczy, zapalenie tarczycy, niedoczynność przysadki, zapalenie przysadki
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	zmniejszenie łaknienia, hipoalbuminemia, hiperglikemia ^b , hipoglikemia ^b
Często	hipofosfatemia
Rzadko	zespół rozpadu guza
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	neuropatia obwodowa
Często	parestezje, zawroty głowy, ból głowy
Rzadko	zespół Guillaina-Barrégo, zapalenie mózgu
Częstość nieznana	zapalenie rdzenia kręgowego (w tym poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego)
Zaburzenia oka	
Często	suche oko, niewyraźne widzenie
Niezbyt często	zapalenie błony naczyniowej oka
Zaburzenia serca	
Często	tachykardia, migotanie przedsionków
Niezbyt często	zapalenie mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	
Często	zakrzepica ^{a, j} , nadciśnienie, zapalenie naczyń
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo często	kaszel
Często	zapalenie płuc ^a , duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	

Częstość	Działania niepożądane
Bardzo często	biegunka, zapalenie jamy ustnej ^a , wymioty, nudności, ból brzucha, zaparcie
Często	zapalenie jelita grubego, , suchość w ustach
Niezbyt często	zapalenie trzustki
Częstość nieznana	zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki, celiaklia
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Niezbyt często	zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	wysypka ^c , świąd
Często	zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej, hiperpigmentacja skóry, łysienie, sucha skóra, rumień
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe o tkanki łącznej	
Bardzo często	bóle mięśniowo-szkieletowe ^e
Często	ból stawów, osłabienie mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	niewydolność nerek ^a
Niezbyt często	niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego, zapalenie nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	uczucie zmęczenia, gorączka, obrzęk (w tym obrzęk obwodowy)
Często	złe samopoczucie
Badania diagnostyczne^b	
Bardzo często	hipokalcemia ^b , zwiększenie aktywności AspAT ^b , zwiększenie aktywności ALAT ^b , hiponatremia ^b , zwiększenie aktywności amylazy ^b , hipomagnezemia ^b , zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej ^b , hipokaliemia ^b , zwiększenie stężenia kreatyniny ^b , zwiększenie aktywności lipazy ^b , hiperkaliemia ^b , zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej ^b
Często	hipernatremia ^b , hiperkalcemia ^b , hipermagnezemia ^b

Częstości występowania działań niepożądanych przedstawione w tabeli nie mogą być w pełni przypisane niwolumabowi, ale mogą również wynikać z choroby podstawowej lub być spowodowane produktem leczniczym stosowanym w skojarzeniu. ^a Notowano przypadki śmiertelne w trwających lub zakończonych badaniach klinicznych. ^b Częstości w wynikach badań laboratoryjnych odzwierciedlają odsetek pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie wyjściowego wyniku badania laboratoryjnego. ^c Wysypka jest złożonym terminem obejmującym wysypkę grudkowo-plamistą, wysypkę rumieniową, wysypkę świądową, wysypkę okolomieszkową, wysypkę plamistą, wysypkę odropodobną, wysypkę grudkową, wysypkę krostkową, wysypkę grudkowo-złuszczającą, wysypkę pęcherzykową, wysypkę uogólnioną, wysypkę złuszczającą, zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, alergiczne zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry, pęcherzowe zapalenie skóry, złuszczające zapalenie skóry, łuszczycopodobne zapalenie skóry, wysypkę polekową, wysypkę guzkową i pemfigoid. ^e Bóle mięśniowo-szkieletowe to złożony termin, który obejmuje bóle pleców, bóle kości, bóle mięśniowo-szkieletowe w klatce piersiowej, dyskomfort mięśniowo-szkieletowy, bóle mięśni, bóle mięśni międzyżebrowych, bóle szyi, bóle kończyn i bóle kręgosłupa. ⁱ Niedokrwistość jest terminem złożonym obejmującym, wśród innych przyczyn, niedokrwistość hemolityczną i niedokrwistość autoimmunologiczną, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, niedokrwistość z niedoboru żelaza, zmniejszenie liczby czerwonych krwinek. ^j Zakrzepica to złożony termin obejmujący zakrzepicę żyły wrotnej, zakrzepicę żył płucnych, zakrzepicę płuc, zakrzepicę aorty, zakrzepicę tętniczą, zakrzepicę żył głębokich, zakrzepicę żył miednicy, zakrzepicę żyły głównej, zakrzepicę żył, zakrzepicę żył kończyn.

Opis wybranych działań niepożądanych

Stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi jest związane z działaniami niepożądanymi pochodzenia immunologicznego. Po zastosowaniu odpowiedniego leczenia działania niepożądane pochodzenia immunologicznego ustąpiły w większości przypadków. Trwałe zaprzestanie leczenia było konieczne u większego odsetka pacjentów otrzymujących niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem. W poniższej tabeli przedstawiono według schematu dawkowania odsetek działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego, które doprowadziły do trwałego zaprzestania leczenia. Ponadto przedstawiono również według schematu dawkowania odsetek pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie i którzy wymagali podania dużych dawek kortykosteroidów (w dawce równoważnej co najmniej 40 mg prednizonu na dobę).

Tab. 28. Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia lub wymagające podania dużych dawek kortykosteroidów według schematu dawkowania (niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią).

Działania niepożądane	Odsetek chorych, %
Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia	
Zapalenie płuc	2,5
Zapalenie jelita grubego	6,0
Zapalenie wątroby	5,0
Zapalenie nerek i zaburzenie czynności nerek	1,2
Endokrynopatie	2,0
Skóra	1,0
Nadwrażliwość/Reakcja na wlew	0,3
Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego wymagające podania dużych dawek kortykosteroidów*,**	
Zapalenie płuc	59
Zapalenie jelita grubego	32
Zapalenie wątroby	37
Zapalenie nerek i zaburzenie czynności nerek	27
Endokrynopatie	20
Skóra	8
Nadwrażliwość/Reakcja na wlew	16

*w dawce równoważnej co najmniej 40 mg prednizonu na dobę; **częstość na podstawie liczby pacjentów, u których wystąpiło działanie niepożądane pochodzenia immunologicznego.

Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią częstość występowania zapalenia płuc, w tym śródmiąższowej choroby płuc, wynosiła 4,3% (67/1572). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 2,1% (33/1572), 0,9% (14/1572) i 0,2% (3/1572) pacjentów. U dwóch pacjentów (0,1%) miały one przebieg śmiertelny. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 25 tygodni (zakres: 1,6-96,9). Zaburzenia ustąpiły u 48 pacjentów (71,6%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 10,4 tygodnia (zakres: 0,3+-121,3+).

Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią częstość występowania biegunki lub zapalenia jelita grubego wynosiła 24,0% (377/1572). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 7,3% (115/1572); 3,2% (51/1572) i 0,4% (6/1572) pacjentów. U jednego pacjenta (< 0,1%) miały one przebieg śmiertelny. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 4,4 tygodnia (zakres: 0,1-93,6). Zaburzenia ustąpiły u 329 pacjentów (87,7%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 1,6 tygodnia (zakres: 0,1-212,3+).

Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią częstość występowania nieprawidłowości w badaniach czynnościowych wątroby wynosiła 18,6% (293/1572). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 5,6% (88/1572), 2,9% (45/1572) i < 0,1% (1/1572) pacjentów. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 7,7 tygodnia (zakres: 0,1-99,0). Zaburzenia ustąpiły u 231 pacjentów (79,9%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 7,4 tygodnia (zakres: 0,4-240,0+).

Zapalenie nerek i zaburzenie czynności nerek pochodzenia immunologicznego

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią częstość występowania zapalenia nerek lub zaburzeń czynności nerek wynosiła 10,8% (170/1572). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 4,1% (64/1572); 1,5% (24/1572) i 0,1% (2/1572) pacjentów. U dwóch pacjentów (0,1%) miały one przebieg śmiertelny. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 6,9 tygodnia (zakres: 0,1-60,7). Zaburzenia ustąpiły u 111 pacjentów (65,3%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 11,6 tygodnia (zakres: 0,1-226,0+).

Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią częstość występowania chorób tarczycy wynosiła 12,7% (199/1572). Przypadki chorób tarczycy stopnia 2. stwierdzono u 6,2% (97/1572). Zapalenie przysadki stopnia 3. wystąpiło u 0,1% (2/1572) pacjentów. Niedoczynność przysadki stopnia 2. i 3. stwierdzono odpowiednio u 0,2% (3/1572) i 0,3% (4/1572) pacjentów. Niewydolność nadnerczy stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 0,6% (9/1572), 0,2% (3/1572) i < 0,1% (1/1572) pacjentów. U jednego pacjenta (< 0,1%) przebieg był śmiertelny z powodu niewydolności nadnerczy. Odnotowano cukrzycę, w tym cukrzycę typu 1., piorunującą cukrzycę typu 1. oraz cukrzycową kwasicę ketonową (3 przypadki stopnia 2., 2 przypadki stopnia 3. i 1 przypadek stopnia 4.). Mediana czasu do wystąpienia tych endokrynopatii wynosiła 14,7 tygodnia (zakres: 1,1-124,3). Zaburzenia ustąpiły u 81 pacjentów (37,2%). Czas do ich ustąpienia wynosił od 0,4 do 233,6+ tygodnia.

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego dotyczące skóry

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią częstość występowania wysypki wynosiła 25,6% (402/1572). Przypadki stopnia 2. i 3. stwierdzono odpowiednio u 6,2% (97/1572) i 2,5% (39/1572) pacjentów. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 7,0 tygodnia (zakres: 0,1-97,4). Zaburzenia ustąpiły u 273 pacjentów (68,1%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 12,3 tygodnia (zakres: 0,1-258,7+).

Reakcje na wlew

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią częstość występowania nadwrażliwości/reakcji na wlew wynosiła 8,5% (134/1572). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 4,8% (76/1572); 1,1% (18/1572) i 0,2% (3/1572) pacjentów.

Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią odsetek pacjentów, u których nastąpiło pogorszenie wyjściowego wyniku badania laboratoryjnego do nieprawidłowości stopnia 3. lub 4., był następujący: 15,8% niedokrwistości; 6,9% małopłytkowości; 12,2% leukopenii; 14,6% limfocytopenii; 27,6% neutropenii; 2,4% zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej; 3,4% zwiększenie aktywności AspAT; 2,6% zwiększenie aktywności ALAT; 2,0% zwiększenie stężenia bilirubiny; 1,4% zwiększenie stężenia kreatyniny; 4,5% zwiększenie aktywności amylazy; 5,2% zwiększenie aktywności lipazy; 0,5% hipernatremii; 8,8% hiponatremii; 1,9% hiperkalemii; 5,6% hipokalemii; 0,8% hiperkalcemii; 1,9% hipokalcemii; 1,5% hipermagnezemii; 2,9% hipomagnezemii; 3,5% hiperglikemii i 0,7% hipoglikemii.

Immunogenność

Spośród 3529 pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii w dawce 3 mg/kg mc. lub 240 mg co 2 tygodnie badanych w celu wykrycia obecności przeciwciał przeciwko produktowi, u 328 pacjentów (9,3%) stwierdzono występowanie przeciwciał przeciwko produktowi, a u 21 pacjentów (0,6%) przeciwciał neutralizujących. Jednoczesne podawanie z chemioterapią nie miało wpływu na immunogenność niwolumabu. Wśród pacjentów leczonych niwolumabem w dawce 240 mg co 2 tygodnie lub 360 mg co 3 tygodnie w skojarzeniu z chemioterapią, badanych w celu wykrycia obecności przeciwciał przeciwko produktowi, u 7,5% stwierdzono występowanie przeciwciał przeciwko produktowi, w tym 0,5% przeciwciał neutralizujących.

3.2 Status refundacyjny w Polsce

Leczenie niwolumabem nie jest obecnie finansowane w Polsce w analizowanym wskazaniu (w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego).

Niwolumab (Opdivo®) jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w leczeniu (Obwieszczenie MZ):

- w drugiej albo kolejnych liniach leczenia systemowego zaawansowanego raka jelita grubego u pacjentów z potwierdzoną niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. MSI-H) lub zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR), u których stwierdzono nieskuteczność lub nieakceptowalną toksyczność wcześniejszej chemioterapii co najmniej dwulekowej zawierającej fluoropirymidynę w skojarzeniu z oksaliplatyną lub irynotekaniem (program lekowy B.4);
- raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej (program lekowy B.6):

- histologicznie rozpoznanego niedrobnokomórkowego raka płuca z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$, u chorych kwalifikujących się do radykalnej resekcji chirurgicznej (leczenie wstępne);
- pierwszej linii niedrobnokomórkowego raka płuca, typu płaskonabłonkowego lub niepłaskonabłonkowego lub NOS z ekspresją PD-L1 $< 50\%$ (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia);
- kolejnej linii histologicznie lub cytologicznie rozpoznanego niedrobnokomórkowego raka płuca we wszystkich typach w stopniu zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia);
- pierwszej linii (chorzy wcześniej nie poddawani leczeniu systemowemu) międzybłoniaka opłucnej niekwalifikującego się do leczenia radykalnego;
- histologicznie potwierdzonego raka nerkowokomórkowego z komponentą raka jasnokomórkowego lub sarkomatyczną w stadium zaawansowanym bez możliwości radykalnego leczenia miejscowego, po uprzednim usunięciu guza pierwotnego lub odstąpieniu od nefrektomii potwierdzonym na podstawie udokumentowanej decyzji konsylium multidyscyplinarnego:
 - bez wcześniejszego leczenia farmakologicznego zaawansowanego raka nerki (tj. 1. linia leczenia) lub
 - z udokumentowanym niepowodzeniem wcześniejszego leczenia systemowego z wykorzystaniem wielokinazowych inhibitorów o działaniu antyangiogennym (tj. 2. linia leczenia) lub
 - po udokumentowanym niepowodzeniu dwóch linii wcześniejszego leczenia systemowego z zastosowaniem wielokinazowych inhibitorów o działaniu antyangiogennym (możliwa wcześniejsza immunoterapia z wykorzystaniem cytokin) (tj. 3. linia leczenia) (program lekowy B.10);
- histologicznie potwierdzonego płaskonabłonkowego nowotworu jamy ustnej, gardła lub krtani z udokumentowanym niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny (w tym stosowaną w skojarzeniu z lekami anty-EGFR) oraz udokumentowanym nawrotem (miejscowym lub węzłowym) lub uogólnieniem (przerzuty) stwierdzonym w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy po zakończeniu wcześniejszej chemioterapii z udziałem jednej z pochodnych platyny (w tym stosowanych w skojarzeniu z lekami anty-EGFR) (program lekowy B.52);
- raka przetyku, połączenia żołądkowo-przetykowego i żołądka (program lekowy B.58):
 - rakiem przetyku (płaskonabłonkowym lub gruczolowym) lub połączenia żołądkowo-przetykowego, po resekcji chirurgicznej (R0), wykonanej nie wcześniej niż 16 tygodni przed włączeniem do programu, z chorobą resztkową po wcześniejszej chemioradioterapii neoadjuwantowej (leczenie uzupełniające);

- nieoperacyjnego, zaawansowanego, nawrotowego lub przerzutowego raka płaskonabłonkowego przetyku, z ekspresją PDL-1 $\geq 1\%$, u pacjentów wcześniej nieleczonych systemowo z powodu choroby zaawansowanej/przerzutowej (1. linia leczenia);
- HER2-ujemnego, zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka przetyku z ekspresją PD-L1 wg skali CPS ≥ 5 , u pacjentów wcześniej nieleczonych systemowo z powodu choroby zaawansowanej/przerzutowej (1. linia leczenia);
- nieoperacyjnego, zaawansowanego, nawracającego lub przerzutowego raka płaskonabłonkowego przetyku, u dorosłych chorych, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię opartą na pochodnych platyny w skojarzeniu z fluoropirymidyną (2. linia leczenia);
- HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przetykowego z ekspresją PD-L1 wg skali CPS ≥ 5 , u pacjentów wcześniej nieleczonych systemowo z powodu choroby zaawansowanej/przerzutowej (1. Linia leczenia);
- czerniaka skóry lub błon śluzowych (program lekowy B.59):
 - histologicznie potwierdzonego czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV, u dorosłych chorych bez wcześniejszego leczenia za pomocą przeciwciał monoklonalnych anty-PD-1 (z wyjątkiem skojarzenia z ipilimumabem, gdy leczenie zakończono z powodu toksyczności ipilimumabu) oraz
 - bez wcześniejszego leczenia farmakologicznego z powodu czerniaka skóry,
 - albo z nieskutecznym wcześniejszym jednym leczeniem systemowym stosowanym w zaawansowanym stadium czerniaka lub brakiem tolerancji nie pozwalającym na jego kontynuację (nie dotyczy terapii skojarzonej niwolumabu z ipilimumabem). Farmakologiczne leczenie systemowe (w tym z użyciem anty-PD-1) w stadium zaawansowanym nie obejmuje uzupełniającego leczenia pooperacyjnego;
 - histologicznie potwierdzonego czerniaka skóry lub błon śluzowych z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami odległymi, po całkowitej resekcji - nie później niż 16 tygodni wstecz (leczenie uzupełniające); u dorosłych chorych bez wcześniejszego leczenia farmakologicznego z powodu czerniaka skóry (za farmakologiczne leczenie systemowe nie uznaje się uzupełniającego leczenia pooperacyjnego);
 - pacjentów uprzednio leczonych niwolumabem lub terapią skojarzoną niwolumabu z ipilimumabem, lub terapią niwolumabem w uzupełniającym leczeniu czerniaka, w ramach innego sposobu finansowania terapii w celu zapewnienia kontynuacji terapii;
- nawrotowego lub opornego na leczenie klasycznego chłoniaka Hodgkina potwierdzonego badaniem histopatologicznym po autologicznym przeszczepieniu

komórek macierzystych szpiku (auto-ASCT) i po leczeniu brentuksymabem vedotin albo po wcześniejszym leczeniu brentuksymabem vedotin, gdy auto-HSCT nie stanowiło opcji leczenia (program lekowy B.77);

- histologicznie potwierdzonego raka urotelialnego (lub o mieszanej histopatologii z dominacją komponenty urotelialnej) naciekającego błonę mięśniową, bez obecności przerzutów odległych, u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$ i z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej cystektomii z cechą R0 (leczenie uzupełniające) (program lekowy B.141.FM).

3.2.1 Warunki refundacji dla niwolumabu

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego. Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie wskazań w ramach istniejącego programu lekowego B.141.FM Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym i istniejącej grupy limitowej 1144.0, Niwolumab w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego.

Tab. 29. Wnioskowany sposób finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	Opdivo, 10 mg/ml: • 4 ml: 2 366,24 PLN; • 10 ml: 5 915,61 PLN.
Kategoria dostępności refundacyjnej	bezpłatny
Poziom odpłatności	0,00 PLN
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa: 1144.0 Niwolumab.
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	tak

Tab. 30. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego u dorosłych chorych.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Ogólne kryteria kwalifikacji do leczenia pacjentów z rakiem urotelialnym: 1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie urotelialnego raka pęcherza moczowego lub miedniczki nerkowej lub cewki moczowej lub moczowodu lub gruczołu krokowego; 2) obecność zmian możliwych do obiektywnej oceny w badaniach obrazowych (wg aktualnej wersji RECIST) przed otrzymaniem chemioterapii paliatywnej; 3) stan sprawności 0-1 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. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii niwolumabem w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii: 1) rak w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia; 2) brak wcześniejszej ogólnoustrojowej terapii przeciwnowotworowej z powodu przerzutowego lub nieoperacyjnego raka urotelialnego; 3) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy, łuszczycy, bielactwa i zespołu Sjögrena; 4) niestosowanie systemowych leków kortykosteroidowych (w dawce przekraczającej 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej innego leku kortykosteroidowego) lub leków immunosupresyjnych w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem leczenia (kortykosteroidy wziewne są dozwolone).
Określenie czasu leczenia	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia. W zależności od indywidualnej tolerancji i bezpieczeństwa stosowania leczenie może być odroczone lub przerwane. W przypadku terapii niwolumabem w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w pierwszej linii leczenie trwa maksymalnie 24 miesiące, możliwe jest okresowe przerwanie leczenia w przypadkach wystąpienia działań niepożądanych lub z innych powodów.
Kryteria wyłączenia z programu	1) progresja choroby oceniona zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST, z możliwością potwierdzenia w kolejnej ocenie badaniem obrazowym wykonanym nie wcześniej niż po upływie 4 tygodni - dotyczy terapii awelumabem lub enfortumabem wedotyny lub niwolumabem w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii; 2) nawrót choroby- dotyczy terapii niwolumabem w leczeniu uzupełniającym; 3) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; 4) obniżenie sprawności do stopnia 2-4 według skali ECOG; 5) wystąpienie objawów nadwrażliwości na lek, białko mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą uniemożliwiające kontynuację leczenia; 6) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 7) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;

	8) okres ciąży lub karmienia piersią; 9) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów.
Schemat dawkowania i sposób podawania leków	Sposób podawania oraz ewentualne czasowe wstrzymania leczenia, prowadzone zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu Leczniczego (dalej ChPL) lub przyjętą praktyką kliniczną.
Badania wykonywane przy kwalifikacji do leczenia	1) badanie histopatologiczne w celu potwierdzenia raka urotelialnego; 2) ocena, za pomocą zwalidowanego testu, poziomu ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej - dotyczy terapii niwolumabem w leczeniu uzupełniającym; 3) morfologia krwi z rozmazem; 4) oznaczenie stężenia hemoglobiny; 5) oznaczenie stężenia kreatyniny; 6) oznaczenie stężenia bilirubiny; 7) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej; 8) oznaczenie aktywności hormonu tyreotropowego (TSH) i tetrajodotyroniny (fT4) - dotyczy terapii awelumabem i niwolumabem; 9) oznaczenie skorygowanego stężenia wapnia w surowicy - dotyczy terapii awelumabem; 10) oznaczenie stężenia glukozy; 11) oznaczenie antygenu HBs (HbsAg); 12) inne badania laboratoryjne w razie wskazań klinicznych; 13) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym; 14) TK lub MR klatki piersiowej, i jamy brzusznej i miednicy; 15) TK lub MR mózgu - w przypadku osób z podejrzeniem przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (tj. w przypadku objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego oraz u osób po wcześniejszej resekcji lub napromienianiu przerzutów); 16) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych; 17) elektrokardiogram (EKG); 18) pomiar ciśnienia tętniczego. Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kryteriów RECIST.
Monitorowanie bezpieczeństwa i skuteczności leczenia	TK lub MR odpowiedniego obszaru; inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych. Wskaźniki efektywności terapii mierzone dla niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii: 1) śmiertelność - przeżycie całkowite (OS), tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny; 2) przeżycie bez progresji choroby (PFS), tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny; 3) zdarzenia niepożądane.
Monitorowanie programu	Monitorowanie programu zgodnie z zapisami istniejącego programu lekowego B.141.FM (patrz rozdz. 7.1).
Inne	-

3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Niwolumab (Opdivo®) jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w leczeniu raka nerki, raka urotelialnego, niedrobnokomórkowego raka płuc, międzybłoniaka opłucnej, odpornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina, płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi, płaskonabłonkowego raka jamy ustnej, gardła lub krtani, czerniaka skóry lub błon śluzowych, raka przełyku, raka połączenia żołądkowo-przełykowego, zaawansowanego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego oraz zaawansowanego raka jelita grubego w ramach grupy limitowej 1144.0, Niwolumab w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego. Niwolumab (Opdivo®) nie jest obecnie refundowany w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego (Obwieszczenie MZ).

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania preparatu Opdivo® ze środków publicznych w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie wskazań refundacyjnych (w ramach istniejącego programu lekowego B.141.FM Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym) dla niwolumabu finansowanego w ramach grupy limitowej 1144.0, Niwolumab w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego.

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN (Ustawa refundacyjna 2011).

W związku z powyższym niwolumab kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).

Wnioskowaną urzędową cenę zbytu niwolumabu (Opdivo®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml) dla opakowania zawierającego 40 mg i 100 mg leku przyjęto zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem MZ na poziomie odpowiednio 2 555,54 PLN i 6 388,86 PLN (cena zbytu netto: 2 366,24 PLN i 5 915,61 PLN). Cenę hurtową brutto (tj. z 6% marżą⁷) przyjęto na poziomie 2 708,87 PLN i 6 772,18 PLN (Obwieszczenie MZ).

⁷ w związku ze zmianą marży hurtowej zgodnie z nowelizacją ustawy refundacyjnej (DNUR 2023).

3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Niwolumabu (Opdivo®) był wcześniej oceniany w następujących wskazaniach:

- czerniak skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania IIB lub IIC - terapia adjuwantowa;
- zaawansowany lub przerzutowy rak nerkowokomórkowy z komponentem jasnokomórkowy o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu - I linia leczenia;
- operacyjny, niedrobnokomórkowy rak płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach nowotworowych $\geq 1\%$ - leczenie neoadjuwantowe;
- rak urotelialny naciekający błonę mięśniową z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji - leczenie uzupełniające;
- rak przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową po wcześniejszej chemioradioterapii neoadjuwantowej - leczenie uzupełniające;
- zaawansowany, nieoperacyjny, nawrotowy lub z przerzutami płaskonabłonkowy rak przełyku oraz ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$ - I linia leczenia;
- nieoperacyjny, miejscowo zaawansowany lub przerzutowy gruczolakorak żołądka, połączenia przełykowo-żołądkowego lub przełyku - I linia leczenia;
- zaawansowany rak jelita grubego - II linia leczenia;
- nieoperacyjny międzybłoniak opłucnej - I linia leczenia;
- zaawansowany rak nerkowokomórkowy - III linia leczenia;
- rak przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego - leczenie uzupełniające;
- nieoperacyjny, nawracający lub przerzutowy rak płaskonabłonkowy przełyku - II linia leczenia;
- przerzutowy niedrobnokomórkowy rak płuca - I linia leczenia;
- miejscowo zaawansowany lub przerzutowy niedrobnokomórkowy rak płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy po wcześniejszej chemioterapii;
- miejscowo zaawansowany lub przerzutowy niedrobnokomórkowy rak płuca o typie płaskonabłonkowym po wcześniejszej chemioterapii - II linia leczenia.
- czerniak skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV u dorosłych - I linia leczenia;
- czerniak z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami u dorosłych chorych po całkowitej resekcji (leczenie adjuwantowe);
- zaawansowany rak nerkowokomórkowy z przeważającym komponentem jasnokomórkowym u dorosłych chorych z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem dotychczas nieleczonych systemowo - I linia;
- zaawansowany rak nerkowokomórkowy, z przeważającym komponentem jasnokomórkowym, u dorosłych pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii;

- płaskonabłonkowy raka jamy ustnej, gardła lub krtani postępujący podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyn;
- nieoperacyjny rak urotelialny miejscowo zaawansowany lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny;
- nawrotowy lub oporny na leczenie chłoniak Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem z wedotyną.

W ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych niwolumabu (Opdivo®) był oceniany w następujących wskazaniach:

- rak nerki: rak nerki - I linia leczenia; zaawansowany rak nerkowokomórkowy - I linia leczenia; rozsiały rak nerki w I linii leczenia w przypadku przeciwwskazań do stosowania inhibitorów receptorowych kinaz tyrozynowych; rak brodawkowaty nerki - II linia leczenia; nowotwór złośliwy nerki w stadium uogólnienia - II linia leczenia; sarkomatoidny rak nerkowokomórkowy G4; rak nerki - III linia leczenia; rak jasnokomórkowy nerki w stadium rozsiewu - III lub kolejna linia terapii; zaawansowany rak nerkowokomórkowy - leczenie podtrzymujące;
- rak płuc: rak gruczołowy płuca w IV stadium zaawansowania (T4N2M1) - leczenie podtrzymujące; rak drobnokomórkowy płuca prawego w IV stopniu zaawansowania;
- rak gardła i jamy ustnej: rak płaskonabłonkowy gardła; rak płaskonabłonkowy nosogardła; rak płaskonabłonkowy gardła dolnego; rak jamy ustnej; rak języka; rak krtani - rozsiew do płuc; rak migdałka podniebiennego - rozsiew do płuc; rozsiały rak języka - przerzuty do skóry klatki piersiowej i węzłów chłonnych szyi; rak trójkąta zatrzonowcowego;
- czerniak: czerniak skóry z przerzutami; czerniak skóry w III stopniu zaawansowania, po radykalnej resekcji;
- rak głowy i szyi: przerzuty raka płaskonabłonkowego do węzłów chłonnych szyi z nieznanego ogniska pierwotnego; rozsiała choroba nowotworowa z przerzutami do węzłów chłonnych szyjnych i kości, o prawdopodobnym punkcie wyjścia w rejonie głowy i szyi; nieoperacyjny nawrót raka układu chłonnego szyi; nowotwór złośliwy umiejscowień innych, niedokładnie określonych - głowa, twarz, szyja;
- chłoniaki: chłoniak Hodgkina: chłoniak Hodgkina NS u pacjenta, u którego nie przeprowadzono wcześniej procedury ASCT (autoprzeszczepienie komórek krwiotwórczych); chłoniak Hodgkina - postać pierwotnie oporna u pacjenta, u którego nie można zastosować procedury auto-HSCT; zespół Sezary'ego;
- rak układu moczowego: rak urotelialny pęcherza moczowego; rak urotelialny miedniczki nerkowej w stadium uogólnienia - II linia leczenia;
- międzybłoniak opłucnej;
- mięsak prążkowanokomórkowy pęcherzykowy trzustki;
- rak dróg żółciowych w stopniu IV;

- rak jelita grubego; rak zgięcia esiczo-odbytniczego w stadium uogólnienia z obecnością niestabilności mikrosatelitarnej;
- wtórny nowotwór układu oddechowego i pokarmowego.

W poniższych tabelach przedstawiono wcześniejsze rekomendacje AOTMiT dotyczące leków stosowanych w leczeniu raka urotelialnego (Tab. 33) oraz raka pęcherza moczowego (Tab. 34).

Tab. 33. Stanowiska AOTMiT dla terapii stosowanych w leczeniu raka urotelialnego.

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 60/2023 z dnia 5 czerwca 2023 roku Rekomendacja nr 61/2023 z dnia 12 czerwca 2023 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	<u>Stanowisko Rady Przejrzystości</u> Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: - Opdivo (niwolumab), konc. do sporządzania r-ru do inf., 10 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, GTIN: 05909991220518; - Opdivo (niwolumab), konc. do sporządzania r-ru do inf., 10 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, GTIN: 05909991220501, 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. Rada Przejrzystości nie zgłasza uwag do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka. Rada zgłasza następujące uwagi do projektu programu lekowego: - rozważenie ujednolicenia kryterium czasu do rozpoczęcia terapii adjuwantowej (120 vs 90 dni od zabiegu operacyjnego) zapisanego w programie, w stosunku do rekomendacji PTOK; - zawężenie populacji rekrutowanej do pacjentów u których wcześniej stosowano neoadjuwantową chemioterapię opartą na związkach platyny. <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Główne argumenty decyzji - Względna skuteczność kliniczna leku Opdivo w leczeniu adjuwantowym raka urotelialnego potwierdzona we wstępnych wynikach badania RCT; - Umiarkowana efektywność kosztowa proponowanego rozszerzenia programu lekowego.	<u>Stanowisko Prezesa:</u> 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. <u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> 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. Według oszacowań analizy ekonomicznej stosowanie niwolumabu w miejsce obserwacji jest [...]. Ograniczenia związane z niepewnością uwzględnionych efektów (brak dojrzałych wyników OS) uzasadniają [...].

Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		Uwzględniono ponadto, że zgodnie z oszacowaniami analizy wpływu na budżet, refundacja Opdivo, w ramach wnioskowanego programu lekowego spowoduje [...] wydatków płatnika publicznego o ok.: [...]. Z uwagi na niepewności związane z wiarygodną oceną wielkości populacji docelowej wskazane jest zabezpieczenie, [...] Wytyczne kliniczne PTOK 2022 i ESMO 2021 nie zalecają stosowania adjuwantowej immunoterapii z uwagi na brak pełnych wyników badań klinicznych (brak udokumentowanej przewagi w zakresie przeżycia całkowitego). Niwolumab jest rekomendowany w najnowszych wytycznych NCCN 2023 obok adjuwantowej chemioterapii opartej na cisplatynie (terapia preferowana). W rekomendacjach finansowych z innych krajów wskazuje się, że wpływ niwolumabu na przeżycie całkowite jest nieznyany i konieczne jest zapewnienia leku w cenie zapewniającej efektywność kosztową.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 12/2022 z dnia 31 stycznia 2022 roku Rekomendacja nr 12/2022 z dnia 4 lutego 2022 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	<u>Stanowisko Rady Przejrzystości</u> Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Bavencio (awelumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod EAN: 04054839462153, 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 [...]. Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego. <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Główne argumenty decyzji:	<u>Stanowisko Prezesa:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Bavencio, Avelumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, kod GTIN: 04054839462153, 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, [...] na dotychczas zaproponowanych warunkach finansowych. <u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> 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

Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	1. Niezaspokojona potrzeba medyczna. 2. Wyniki badań wskazują na wyższą skuteczność kliniczną awelumabu od BSC. 3. Wyniki analizy ekonomicznej w wariancie z RSS wskazują na prawdopodobieństwo efektywności kosztowej. Stanowisko Rady Przejrzystości AOTMiT nr 12/2022 z dnia 31.01.2022 r. 4 4. Wysokie obciążenie budżetu płatnika. 5. Agencje refundacyjne krajów bogatszych od Polski zwróciły uwagę na zbyt wysoką cenę awelumabu.	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. progression-free 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 miesiące 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 ≥ 3 (47% vs 25%). Pod uwagę wzięto, że dotychczas zostały wydane 4 rekomendacje pozytywne (szkocka SMC 2021, francuska HAS 2021, niemiecka G-BA 2021, australijska PBAC 2021) i 3 rekomendacje warunkowe (kanadyjska CADTH 2021, holenderska ZN 2021, irlandzka NCPE 2021). W rekomendacjach warunkowych podkreślono konieczność osiągnięcia efektywności kosztowej. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na przedłużenie życia pacjentów oraz brak terapii alternatywnych. Biorąc pod uwagę problem zdrowotny, brak refundowanych aktywnych opcji terapeutycznych w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego oraz stanowisko Rady Przejrzystości, Prezes Agencji, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Bavencio, pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka (ze względu na graniczną wartość wskaźnika kosztów-efektywności) oraz rozszerzenia warunków cenowych o mechanizm zabezpieczający maksymalny poziom wydatków płatnika publicznego.

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 62/2019 z dnia 29 lipca 2019 roku Rekomendacja nr 60/2019 z dnia 30 lipca 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	<u>Stanowisko Rady Przejrzystości</u> Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, EAN: 5901549325126, w ramach programu lekowego: „Leczenie raka urotelialnego (ICD-10: C65, C66, C67, C68)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie. Rada proponuje ograniczenie leczenia do najwyżej 2 lat i włączanie do programu pacjentów ze stanem funkcjonalnym 0-1, gdyż brak jest dowodów na skuteczność leku u pacjentów ze stanem funkcjonalnym ≥ 2. Rada proponuje refundację kosztów leczenia tylko w przypadku braku progresji choroby lub poprawy, ocenianych po 3 miesiącach. <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> 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 ≥ 2 (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.	<u>Stanowisko Prezesa:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie 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)” pod warunkiem obniżenia ceny leku lub pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka. <u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda we wnioskowanym wskazaniu. W ramach analizy skuteczności klinicznej pembrolizumabu przedstawiono wyniki porównania bezpośredniego względem chemioterapii, w ramach której mogły być zastosowane: paklitaksel, docetaksel lub winflunina. 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). Warto także podkreślić, że kryteria kwalifikacji do badania odbiegają od kryteriów kwalifikacji do programu lekowego (m.in. w zakresie stanu sprawności), w związku z czym populacja z badania może nie odzwierciedlać populacji, u której w rzeczywistości zostanie zastosowana technologia medyczna. Zgodnie z analizą wpływu na budżet, objęcie refundacją wnioskowanej technologii wiązać się będzie z dodatkowym obciążeniem budżetu płatnika publicznego. Znaczne wątpliwości budzi jednak sposób oszacowania populacji docelowej, która może być niedoszacowana. Przeprowadzone

Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		obliczenia własne Agencji, sugerują, że populacja która może kwalifikować się do leczenia pembrolizumabem będzie wyższa niż oszacowana w wariantach maksymalnym wnioskodawcy. Biorąc pod uwagę ograniczenia analizy ekonomicznej i wykazany [...], jak również ograniczenia związane z oszacowaniami populacji docelowej w analizie wpływu na budżet, Prezes Agencji uważa za zasadne pogłębienie instrumentu dzielenia ryzyka.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 32/2018 z dnia 9 kwietnia 2018 r. Rekomendacja nr 31/2018 z dnia 11 kwietnia 2018r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	<u>Stanowisko Rady Przejrzystości</u> Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcia refundacją produktów leczniczych Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml: 1 fiolka 10 ml; kod EAN 5909991220518, 1 fiolka 4 ml; kod EAN: 5909991220501, 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 programu lekowego. <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Produkt leczniczy Opdivo (niwolumab) jest zarejestrowany we wskazaniu leczenia raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni terapią opartą na pochodnych platyny. Zdaniem Rady Przejrzystości konieczne są dalsze badania skuteczności i bezpieczeństwa leku, który nie wykazuje, w chwili obecnej, kosztowej efektywności.	<u>Stanowisko Prezesa:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 10 ml; Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 4 ml, w ramach programu lekowego: „Leczenie raka urotelialnego z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10: C65, C66, C67, C68)”. <u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo we wnioskowanym wskazaniu. 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

Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		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.

[...] dane zaczerpnięte.

Tab. 34. Stanowiska AOTMiT dla terapii stosowanych w leczeniu raka pęcherza moczowego.

Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 54/2017 z dnia 29 maja 2017 roku Rekomendacja nr 32/2017 z dnia 2 czerwca 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	<u>Stanowisko Rady Przejrzystości:</u> Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego BCG-medac (prątki BCG do immunoterapii), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do podawania do pęcherza moczowego, 1 fiolka z proszkiem + 1 system do odtwarzania i podawania z rozpuszczalnikiem po 50 ml, kod EAN: 5909991021818, we wskazaniu: leczenie nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego, jako leku dostępnego w aptece na receptę. <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Leczenie raka pęcherza moczowego polega przede wszystkim na resekcji przezcewkowej guza. U większości chorych nowotwory te mają tendencję do nawrotów. W związku z tym pacjentów należy ściśle	<u>Stanowisko Prezesa:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego BCG-medac, prątki BCG do immunoterapii, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do podawania do pęcherza moczowego, 1 fiolka z proszkiem + 1 system do odtwarzania i podawania z rozpuszczalnikiem po 50 ml, kod EAN: 5909991021818 we wskazaniu: leczenie nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego. <u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Wyniki w zakresie analizy klinicznej potwierdzają skuteczność immunoterapii BCG w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego po wcześniejszym przeprowadzeniu zabiegu elektroresekcji przezcewkowej guza pęcherza moczowego, jednakże aktualnie brak jest

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	obserwować. W przypadku guzów w stopniu T1 dodatkowo przeprowadza się leczenie uzupełniające w postaci chemioterapii dopęcherzowej (mitomycyna, antracykliny) lub immunoterapii dopęcherzowej (wlewki szczepionki BCG). Za najskuteczniejszą w zapobieganiu progresji uważa się 3-letnią terapię BCG, jednak powoduje ona więcej powikłań niż chemioterapia dopęcherzowa (...).	dowodów jednoznacznie wskazujących na przewagę któregośkolwiek z dostępnych szczepów BCG. Wyniki porównania stosowania BCG-RIVM w miejsce BCG-Tice wskazują na istotną statystycznie przewagę ocenianej technologii w odniesieniu do ryzyka nawrotu choroby, jednak wyłącznie w populacji pacjentów z rakiem brodawczakowatym. Analogicznie, w analizie bezpieczeństwa nie stwierdzono wyraźnej przewagi ocenianej technologii nad komparatorem (za wyjątkiem częstości występowania objawów grypopodobnych, chociaż przedział ufności dla tego punktu końcowego znajdował się na granicy istotności statystycznej). Wytyczne wskazują terapię z zastosowaniem szczepów BCG jako standard postępowania we wnioskowanym wskazaniu, jest to także metoda leczenia ugruntowana w polskiej praktyce klinicznej. Prezes Agencji uważa za zasadne podkreślić, że stosowanie prątków BCG w leczeniu raka nabłonkowego pęcherza moczowego jest już w Polsce refundowane w ramach świadczenia ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (AOS) – grupa zabiegowa Z107 „wlew do pęcherza moczowego szczepionki BCG”. Wycena zabiegu obejmuje koszt szczepionki i koszt jej podania. Całkowite pokrycie kosztu udzielania świadczenia leży po stronie płatnika publicznego – Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Zakup szczepionek celem realizacji ww. świadczenia odbywa się w ramach przetargów. W odniesieniu do powyższych informacji należy wziąć pod uwagę, że ceny szczepionek kupowanych w ramach przetargu są istotnie niższe od wnioskowanej ceny szczepionki BCG-medac. Ponadto warto zaznaczyć, że proponowana cena wnioskowanej technologii, przewyższa cenę obecnie dostępnego świadczenia, w które wliczone są zarówno koszt zakupu jak i podania szczepionki (...).
Stanowisko Przejrzystości	Rady <u>Stanowisko Rady Przejrzystości:</u>	<u>Stanowisko Prezesa:</u>

Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
nr 70/2015 z dnia 25 maja 2015 roku Rekomendacja nr 44/2015 z dnia 25 maja 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Hexvix (heksyl aminolewulinianu), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do podawania do pęcherza moczowego, 85 mg, 1 fiol., kod EAN: 5909990420223, stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie raka pęcherza moczowego z wykorzystaniem heksylu aminolewulinianu podczas zabiegu przezcewkowej resekcji guza pęcherza moczowego (ICD---10: C67”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie. Nie zaproponowano instrumentu podziału ryzyka. Rada akceptuje zapisy programu lekowego. <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> „Rak pęcherza moczowego jest często występującym nowotworem układu moczowo-płciowego. Aminolewulinian heksylu jest znacznikiem pozwalającym na tzw. diagnostykę fotodynamiczną, której celem jest podwyższenie precyzji wykonywanych zabiegów usunięcia guza pęcherza przy jednoczesnym obniżeniu ryzyka nawrotu choroby po resekcji. Dostępne badania kliniczne umiarkowanej jakości wskazują, że zastosowanie aminolewulinianu heksylu podczas resekcji guzów pęcherza powoduje podwyższenie czułości wykrywania guza, co przekłada się na obniżenie częstości nawrotów. Metaanaliza wykonana przez wnioskodawcę w populacji ogólnej pacjentów z nowotworami pęcherza porównująca TURBT-PDD (z wykorzystaniem aminolewulinianu heksylu) z TURBT-WLD (światło białe) wykazała, że zastosowanie TURBT-PDD wiąże się ze statystycznie istotnym obniżeniem ryzyka nawrotu choroby w okresie od 3 miesięcy do 3 lat. Przewaga TURBT-PDD była także widoczna dla okresu obserwacji przekraczającego 4	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Hexvix (heksyl aminolewulinianu), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do podania do pęcherza moczowego, 85 mg, 1 fiol. w ramach programu lekowego: „Leczenie raka pęcherza moczowego z wykorzystaniem heksylu aminolewulinianu podczas zabiegu przezcewkowej resekcji guza pęcherza moczowego (ICD-10 C67)” z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej. <u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> „Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe potwierdzają zasadność stosowania heksylu aminolewulinianu, jako fotouczulacza w elektroresekcji przezcewkowej. Zastosowanie metody fotodynamicznej zwiększa wykrywalność raka pęcherza w porównaniu do cystoskopii w świetle białym. Parametr ten jest niezwykle ważny w przypadkach, w których występuje wysokie ryzyko nawrotu w krótkim czasie od resekcji. Zgodnie z wynikami badań klinicznych, stosowanie wnioskowanej technologii w porównaniu do obecnie stosowanej (elektroresekcji przezcewkowej w świetle białym, bez fotouczulacza) wiąże się z wyższą czułością oraz porównywalną swoistością. Wzrost czułości oznacza szansę na bardziej doszczętne wycięcie nowotworu z pęcherza moczowego. Co może mieć przełożenie na skuteczność zabiegu mierzoną czasem do nawrotu choroby. Dostępne dowody naukowe wskazują, że oceniana technologia jest wysoce opłacalna, ale wartość inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności w dużej mierze zależy od swoistości technologii (wpływ na niepewność oszacowań). Należy jednak mieć na względzie, że w tym przypadku swoistość technologii może zależeć w pewnym stopniu także od doświadczenia personelu, który przeprowadza resekcję.

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	lata, jednak nie osiągnęła progu istotności statystycznej (...)"	Wykorzystanie w obliczeniach innych wartości swoistości (wartość swoistości dla komparatora o 17% wyższa w analizie wrażliwości niż w analizie podstawowej wnioskodawcy) wskazało, że wnioskowana technologia generuje większe koszty i gorsze wyniki zdrowotne. Ze względu na wspomnianą powyżej niepewność oszacowań należałoby dążyć do obniżenia ceny wnioskowanego produktu. Ze względu na relatywnie niski wpływ na budżet (2,8 mln zł-4,3 mln zł) i powiązanie technologii z zabiegiem rozliczanym w ramach JGP, zasadne wydaje się rozważenie czy koszty administracyjne prowadzenia programu lekowego uzasadniają refundację produktu leczniczego Hexvix w ramach tej kategorii dostępności refundacyjnej (...)"
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 97/2011 z dnia 21 listopada 2011 r. Rekomendacja nr 85/ 2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 21 listopada 2011.	<u>Stanowisko Rady Konsultacyjnej:</u> Rada Konsultacyjna uważa za zasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego „Podanie winfluniny we wskazaniu leczenie dorosłych pacjentów z rakiem przejściowo-komórkowym dróg moczowych zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii pochodnymi platyny” z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej. <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> „Z jedyne wiarygodnego badania klinicznego z randomizacją wynika, że średnie przeżycie pacjentów otrzymujących winfluninę jest nieistotnie statystycznie dłuższe o 2,3 miesiąca w porównaniu do pacjentów otrzymujących tylko leczenie podtrzymujące. Problem zdrowotny dotyczy przede wszystkim osób w wieku podeszłym (głównie mężczyzn), u których występowanie schorzeń jest większe niż w populacji młodszej, co wiąże się z większymi ograniczeniami dla stosowania toksycznych terapii oraz większym prawdopodobieństwem poważnych działań niepożądanych. Ponadto terapia winfluniną jest bardzo	<u>Stanowisko Prezesa:</u> Prezes Agencji rekomenduje usunięcie świadczenia gwarantowanego „Podanie winfluniny we wskazaniu leczenie dorosłych pacjentów z rakiem przejściowo-komórkowym dróg moczowych zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii pochodnymi platyny” z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej. <u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Przegląd systematyczny dla omawianej terapii opiera się na danych pochodzących z jednej próby klinicznej oraz dwóch badaniach bez grupy kontrolnej o niższej wiarygodności. Z przedstawionego badania klinicznego z randomizacją, w którym winfluninę w skojarzeniu z leczeniem wspomagającym porównywano z samym leczeniem wspomagającym możemy wnioskować, iż dla populacji ITT (intention-to treat), wszyscy pacjenci poddani procesowi randomizacji nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami w odniesieniu do oceny przeżycia całkowitego. Przeprowadzona ocena jakości życia po 6, 12 oraz 18 tygodniach nie wykazała znamienych statystycznie różnic średnich zmian pomiędzy analizowanymi grupami terapii. Również przy ocenie korzyści

Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	kosztowna, co jest poważnym ograniczeniem dla budżetu”.	klinicznej terapii w analizowanej populacji pacjentów (w której brano pod uwagę: stan ogólny pacjenta, wagę, nasilenie bólu oraz częstość radioterapii paliatywnej), różnica w korzyści klinicznej pomiędzy grupami była nieistotna statystycznie. Terapia z udziałem winfluniny charakteryzuje się również licznymi działaniami niepożądanymi, do najczęściej których należą: neutropenia (80%), leukopenia (85%) i anemia (93%).

3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (dostęp: 06.12.2024 r.):

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia - <http://awttc.nhs.wales>;
- 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.fhi.no/en/>.

Tab. 35. Rekomendacje refundacyjne dla niwolumabu w monoterapii w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
SMC 2024	Niwolumab w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w pierwszej linii nieoperacyjnego lub przerzutowego raka urotelialnego	Podmiot Odpowiedzialny nie przedłożył SMC danych dotyczących tego wskazania w związku z tym SMC nie rekomenduje terapii.
AWTTC	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
NCPE	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
HAS	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
ZN	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
G-BA 2024	Niwolumab w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną, rak urotelialny, pierwsza linia	W toku
IQWiG 2024	Niwolumab w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w pierwszej linii nieoperacyjnego lub przerzutowego raka urotelialnego	IQWiG wskazuje, że nie została wykazana dodatkowa korzyść dla porównania niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną oraz chemioterapii i

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		terapii podtrzymujące awelumabem (ograniczone dowody naukowe).
Australian Government Department of Health	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
PBS	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
PHARMAC	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
CADTH	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
SBU	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
FHI	-	Nie odnaleziono rekomendacji.

3.2.5 Refundowane technologie medyczne

W Polsce w ramach katalogu C. (Leki stosowane w ramach chemioterapii) we wskazaniach: C65 (rak miedniczki nerkowej), C66 (rak moczowodu), C67 (rak pęcherza moczowego), C68 (nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych narządów moczowych) zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Obwieszczenie MZ) obecnie finansowane ze środków publicznych są następujące substancje czynne:

- cisplatyna;
- cyklofosfamid;
- dakarbazyna;
- doksorubicyna;
- etopozyd;
- gemcytabina;
- ifosfamid;
- irynotekan (bez C65, C66 i C68);
- karboplatyna;
- metotreksat (bez C65 i C68);
- paklitaksel (bez C65, C66 i C68);
- winkrystyna;
- winorelbina;
- temozolomid.

Dodatkowo w ramach katalogu B. (Leki dostępne w ramach programu lekowego) w leczeniu raka urotelialnego finansowany jest ze środków publicznych w Polsce awelumab, niwolumab

i enfortumab wedotyny (program lekowy B.141.FM. Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)).

Poszczególne preparaty refundowane w leczeniu raka miedniczki nerkowej, raka moczowodu, raka pęcherza moczowego i raka cewki moczowej (innych i nieokreślonych narządów moczowych) wraz ze sposobem i poziomem ich finansowania przedstawiono w aneksie 7.2.

4 Komparatory

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 (Rozporządzenie MZ 2023).

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 komparatorów

Niwolumab (Opdivo®) jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w leczeniu raka nerki, raka urotelialnego, niedrobnokomórkowego raka płuc, międzybłoniaka opłucnej, opornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina, płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi, płaskonabłonkowego raka jamy ustnej, gardła lub krtani, czerniaka skóry lub błon śluzowych, raka przetyku, raka połączenia żołądkowo-przetykowego, zaawansowanego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przetykowego oraz zaawansowanego raka jelita grubego w ramach grupy limitowej 1144.0, Niwolumab w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego (Obwieszczenie MZ).

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazań dla niwolumabu w ramach istniejącego programu lekowego B.141.FM Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym o wskazanie: „niwolumab w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego”

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Polskiego Towarzystwa Urologicznego z 2022 r. (PTOK/PTU 2022) dotyczące leczenia raka urotelialnego pęcherza moczowego wskazują, że standardem postępowania w pierwszej linii leczenia jest terapia skojarzona na bazie cisplatyny (gemcytabina w połączeniu z cisplatyną oraz HD-MVAC). Należy jednak zaznaczyć, że wytyczne PTOK/PTU zostały opracowane m. in. na podstawie wytycznych EAU z 2021 roku dotyczących raka pęcherza moczowego, tj. przed datą publikacją badań EV-302/KEYNOTE A39 i CheckMate 901 kwestionujących wieloletni paradygmat leczenia chorych z przerzutowym rakiem pęcherza moczowego.

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi (EAU MIBC 2024, ESMO 2024, NCCN 2024) w pierwszej linii leczenia przerzutowego raka pęcherza moczowego zaleca się stosowanie:

- enfortumabu wedotyny [EV] w połączeniu z pembrolizumabem (jeśli EV jest dostępny);
- u pacjentów niekwalifikujących się do EV i kwalifikujących się do terapii cisplatyną:
 - gemcytabiny w połączeniu z cisplatyną (GC), a następnie terapii podtrzymującej awelumabem (u pacjentów z co najmniej stabilną chorobą);
 - niwolumabu w połączeniu z cisplatyną i gemcytabiną, a następnie terapii podtrzymującej niwolumabem;

- u pacjentów niekwalifikujących się do EV i niekwalifikujących się do terapii cisplatyną:
 - gemcytabiny w połączeniu z karboplatiną, a następnie terapii podtrzymującej awelumabem (u pacjentów z co najmniej stabilną chorobą).

Niwolumab w połączeniu z cisplatyną i gemcytabiną jest zalecany u pacjentów niekwalifikujących się do leczenia EV (lub w przypadku braku dostępności EV), którzy kwalifikują się do leczenia cisplatyną. W związku z tym, **enfortumab wedotyny w połączeniu z pembrolizumabem oraz terapie oparte na karboplatinie (gemcytabina w połączeniu z karboplatiną ± terapia podtrzymująca awelumabem) nie stanowią komparatorów dla niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w analizowanym wskazaniu.**

Komparator dla terapii skojarzonej niwolumabu, gemcytabiny i cisplatyny zgodnie z najnowszymi wytycznymi praktyki klinicznej może stanowić gemcytabina w połączeniu z cisplatyną. U wybranych pacjentów (bez progresji choroby) możliwe jest zastosowanie następnie terapii podtrzymującej awelumabem.

Gemcytabina i cisplatyną są obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach katalogu C. (Leki stosowane w ramach chemioterapii) we wskazaniach: C65 (nowotwór złośliwy miedniczki nerkowej), C66 (nowotwór złośliwy moczowodu), C67 (nowotwór złośliwy pęcherza moczowego) i C68 (nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych narządów moczowych). Leczenie podtrzymujące awelumabem jest refundowane w ramach programu lekowego B.141.FM. Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68) u pacjentów z rakiem urotelialnym 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 (Obwieszczenie MZ).

Najnowsze wytyczne europejskie, tj. EAU z 2024 r. (EAU MIBC 2024) i ESMO z 2024 r. (ESMO 2024), nie uwzględniają stosowania MVAC, HD-MVAC/DD-MVAC oraz PCG, biorąc pod uwagę wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa w badaniach klinicznych (patrz rozdz. 2.1.7.1.2). Wytyczne NCCN z 2024 r. (NCCN 2024) nie zalecają stosowania schematów MVAC i PCG oraz wskazują, że schemat DD-MVAC w połączeniu z czynnikiem wzrostu może być przydatny w wyjątkowych okolicznościach, a więc nie stanowi standardu postępowaniu u wszystkich pacjentów. W związku z powyższym uznano, że terapie te nie stanowią komparatorów dla niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w analizowanym wskazaniu.

Podsumowując, jako komparator dla niwolumabu w połączeniu z cisplatyną i gemcytabiną w analizowanym wskazaniu wybrano gemcytabinę w połączeniu z cisplatyną ± terapia podtrzymująca awelumabem. Wybór komparatora jest zgodny z opinią ekspertów klinicznych doświadczonych w leczeniu raka urotelialnego (patrz: *Analiza ekonomiczna*). W opinii ekspertów klinicznych do terapii podtrzymującej awelumabem kwalifikuje się ok. 90% pacjentów bez progresji choroby podczas stosowania gemcytabiny w połączeniu z cisplatyną.

W poniższych rozdziałach przedstawiono charakterystyki wybranych komparatorów, tj. awelumabu, cisplatyny i gemcytabiny.

4.2 Charakterystyka gemcytabiny

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące gemcytabiny. Dane dotyczące technologii alternatywnej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej w Rejestrze Produktów Leczniczych (Rejestr PL) dla produktu Gemsol® (Gemsol ChPL).⁸

Tab. 36. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu - cisplatyna.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie	Gemsol®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml. Produkt Gemsol dostępny jest w Polsce w następujących opakowaniach: • 1 fiol. 5 ml, 05909990870998; • 5 fiol. 5 ml, 05909990871001; • 10 fiol. 5 ml, 05909990871025; • 1 fiol. 25 ml, 05909990871032; • 1 fiol. 50 ml, 05909990871049.
Kod ATC i nazwa grupy	Analogi pirymidyn, kod ATC: L01BC05.
Substancja czynna	gemcytabina
Wskazanie dotyczące raka pęcherza moczowego	Gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną wskazana jest w leczeniu raka pęcherza moczowego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami.
Dawkowanie	Rak pęcherza moczowego -terapia skojarzona Zalecana dawka gemcytabiny wynosi 1000 mg/m ² pc., podawana w 30-minutowej infuzji. Dawkę tę należy podawać w 1., 8. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu leczenia w skojarzeniu z cisplatyną. Cisplatynę w zalecanej dawce 70 mg/m ² pc. podaje się w 1. dniu cyklu po infuzji gemcytabiny lub w 2. dniu każdego 28-dniowego cyklu. Ten czterotygodniowy cykl leczenia jest następnie powtarzany. W zależności od stopnia toksyczności odczuwanej przez pacjenta można zastosować zmniejszenie dawkowania w każdym cyklu lub podczas trwania cyklu.
Droga podania	Gemcytabina jest dobrze tolerowana podczas infuzji i może być podawana ambulatoryjnie. W przypadku wynaczynienia należy natychmiast przerwać podawanie leku i rozpocząć ponownie wlew do innego naczynia krwionośnego. Po zakończeniu wlewu należy uważnie kontrolować stan pacjenta. Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji Gemsol musi zostać rozcieńczony przed podaniem. Zaleca się podawanie produktu do dużej żyły, aby zapobiec uszkodzeniu naczynia krwionośnego i wynaczynienia.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Metabolizm komórkowy i mechanizm działania: gemcytabina (dFdC), która jest antymetabolitem pirymidyny, jest przekształcana wewnątrzkomórkowo przez kinazę nukleozydową do aktywnych nukleozydów: difosforanu (dFdCDP) i trifosforanu (dFdCTP). Cytotoksyczne działanie

⁸ Wg raportu refundacyjnego za styczeń-maj 2024 r. (Raport refundacyjny) kwota refundacji produktów Gemsol była największa wśród wszystkich preparatów zawierających substancję czynną gemcytabina (największy udział w ramach grupy limitowej).

	gemcytabiny wynika z hamowania syntezy DNA przez dwa mechanizmy działania (dFdCDP i dFdCTP). Pierwszy (dFdCDP) hamuje aktywność reduktazy rybonukleotydowej, odpowiedzialnej wyłącznie za katalizowanie reakcji prowadzących do powstawania trifosforanów dezoksynukleozydów (dCTP) do syntezy DNA. Zahamowanie aktywności tego enzymu przez dFdCDP zmniejsza stężenie wszystkich dezoksynukleozydów, a zwłaszcza stężenie dCTP. Drugi (dFdCTP) konkuruje z dCTP o wbudowywanie do DNA (zjawisko samowzmocnienia). Podobnie, niewielkie ilości gemcytabiny mogą również zostać wbudowane w RNA. W ten sposób zmniejszenie wewnątrzkomórkowego stężenia dCTP zwiększa wbudowywanie dFdCTP w DNA. Polimeraza epsilon DNA nie jest zdolna do usunięcia wbudowanej gemcytabiny i naprawienia wydłużających się nici DNA. Po wbudowaniu gemcytabiny w DNA, do rosnącej nici DNA dołączany jest jeden dodatkowy nukleotyd, po czym zasadniczo dalsza synteza DNA zostaje zahamowana (maskowane zakończenie łańcucha). Po wbudowaniu do DNA gemcytabina prawdopodobnie indukuje proces zaprogramowanej śmierci komórki, znanej jako apoptoza.
--	--

4.2.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny gemcytabiny.

Tab. 37. Status rejestracyjny gemcytabiny.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03.06.2011 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 31.07.2017 r. Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: nr 18280.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną wskazana jest w leczeniu raka pęcherza moczowego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami. Gemcytabina wskazana jest w leczeniu pacjentów z gruczolakorakiem trzustki miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami. Gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną, wskazana jest jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami. U pacjentów w podeszłym wieku lub pacjentów o stanie sprawności 2 można rozważyć stosowanie gemcytabiny w monoterapii. Gemcytabina w skojarzeniu z karboplatiną wskazana jest w leczeniu pacjentek z nabłonkowym rakiem jajnika w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu chemioterapii I rzutu opartej na związkach platyny, po co najmniej 6-miesięcznym okresie bez nawrotu choroby. Gemcytabina w skojarzeniu z paklitakselem wskazana jest w leczeniu pacjentów z nawrotem miejscowym raka piersi niekwalifikującym się do leczenia operacyjnego lub z

	przerzutami, u których wystąpił nawrót po uzupełniającej/neoadjuwantowej chemioterapii obejmującej antracykliny, lub w przypadku przeciwwskazań do ich stosowania.
Status leku sierocego	bd
Warunki dopuszczenia do obrotu	bd

bd - brak danych

4.2.2 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- Karmienie piersią.

4.2.3 Przedawkowanie

Nie jest znana odtrutka w przypadku przedawkowania gemcytabiny. Dawki tak duże, jak 5700 mg/m² pc. były podawane w 30-minutowej infuzji co dwa tygodnie z zachowaniem możliwego do zaakceptowania nasilenia działań toksycznych. W przypadku podejrzenia przedawkowania należy kontrolować, czy pacjent ma właściwą liczbę krwinek i w razie konieczności zastosować leczenie podtrzymujące.

4.2.4 Działania niepożądane

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

Na częstość i nasilenie działań niepożądanych ma wpływ dawka, szybkość infuzji i odstępy czasu między dawkami. Reakcjami niepożądanymi, które ograniczają wielkość dawki, są zmniejszenie liczby płytek krwi, leukocytów i granulocytów.

Dane z badań klinicznych

Częstość działań niepożądanych jest definiowana następująco: 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 ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Dane dotyczące działań niepożądanych i ich częstości przedstawione w poniższej tabeli pochodzą z badań klinicznych. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tab. 38. Działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych.

Częstość	Zdarzenia niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Często	zakażenia
Częstość nieznana	posocznica
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często	leukopenia (neutropenia 3. stopnia u 19,3%; 4. stopnia u 6%) Zahamowanie czynności szpiku kostnego jest zwykle lekkie do umiarkowanego i dotyczy przeważnie granulocytów: • małopłytkowość • niedokrwistość
Często	gorączka neutropeniczna
Bardzo rzadko	trombocytoza, mikroangiopatia zakrzepowa
Zaburzenia układu immunologicznego	
Bardzo rzadko	reakcja rzekomoanafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często	jadłowstręt
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	ból głowy, bezsenność, senność
Niezbyt często	udar naczyniowy mózgu
Bardzo rzadko	zespół odwracalnej tylnej encefalopatii
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	zaburzenia rytmu serca (głównie nadkomorowe), niewydolność serca
Rzadko	zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	
Rzadko	niedociśnienie tętnicze, kliniczne objawy zapalenia naczyń obwodowych i zgorzel
Bardzo rzadko	zespół przesiąkania włósniczek
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo często	duszność, zazwyczaj lekka i szybko ustępuje bez leczenia
Często	kaszel, zapalenie błony śluzowej nosa
Niezbyt często	śródmiąższowe zapalenie płuc, skurcz oskrzeli - zazwyczaj lekki i przemijający, ale może wymagać leczenia pozajelitowego
Rzadko	obrzęk płuc, zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	wymioty, nudności
Często	biegunka, zapalenie i owrzodzenie jamy ustnej, zaparcie
Bardzo rzadko	niedokrwienne zapalenie okrężnicy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Bardzo często	zwiększenie aktywności aminotransferaz (AspAT i AlAT) i fosfatazy zasadowej
Często	zwiększone stężenie bilirubiny
Niezbyt często	ciężka hepatotoksyczność, w tym niewydolność wątroby i zgon

Częstość	Zdarzenia niepożądane
Rzadko	zwiększona aktywność γ -glutamylotransferazy (GGT)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	alergiczna wysypka skórna, często ze świądem, łysienie
Często	świąd, pocenie się
Rzadko	ciężkie reakcje skórne, w tym zmiany złuszczone i pęcherzowe, owrzodzenie, powstawanie pęcherzyków i owrzodzeń, złuszczenie naskórka
Bardzo rzadko	toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona
Częstość nieznana	rzekome zapalenie tkanki łącznej, ostra uogólniona osutka krostkowa
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często	ból pleców, ból mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Bardzo często	krwimocz, łagodny białkomocz
Niezbyt często	niewydolność nerek, zespół hemolityczno-nerczycowy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	objawy grypopodobne - do najczęściej opisywanych należą: gorączka, ból głowy, dreszcze, ból mięśni, osłabienie i jadłowstręt. Opisywano również kaszel, zapalenie błony śluzowej nosa, złe samopoczucie, pocenie się i trudności ze snem; obrzęki/obrzęki obwodowe, w tym obrzęk twarzy. Obrzęk zazwyczaj przemija po przerwaniu leczenia
Często	gorączka, osłabienie, dreszcze
Rzadko	reakcje w miejscu wstrzyknięcia, przeważnie lekkie
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Rzadko	uszkodzenia popromienne, nawrót objawów popromiennych

4.3 Charakterystyka cisplatyny

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące cisplatyny. Dane dotyczące technologii alternatywnej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej w Rejestrze Produktów Lekniczych (Rejestr PL) dla produktu Cisplatin-Ebewe® (Cisplatin-Ebewe ChPL).⁹

Tab. 39. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu - cisplatyna.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie	Cisplatin-Ebewe®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml. Produkt Cisplatin-Ebewe dostępny jest w Polsce w następujących opakowaniach: • 1 fiol. 10 ml, 05909990958481; • 1 fiol. 20 ml, 05909990958498,
---	---

⁹ Wg raportu refundacyjnego za styczeń-maj 2024 r. (Raport refundacyjny) kwota refundacji produktów Cisplatin-Ebewe była największa wśród wszystkich preparatów zawierających substancję czynną cisplatyna (największy udział w ramach grupy limitowej).

	• 1 fiol. 50 ml, 05909990958504; • 1 fiol. 100 ml, 05909990958535.
Kod ATC i nazwa grupy	Leki przeciwnowotworowe, związki platyny, kod ATC: L01XA01
Substancja czynna	cisplatyna
Dawkowanie	Dawki cisplatyny zależą od choroby podstawowej, oczekiwanej reakcji oraz od tego, czy cisplatyna zastosowana będzie w monoterapii, czy będzie składnikiem chemioterapii wielolekowej. Jeśli cisplatyna stosowana jest w chemioterapii skojarzonej, dawkę cisplatyny należy zmniejszyć. Dawka wynosi zazwyczaj co najmniej 20 mg/m ² pc., co 3 do 4 tygodni.
Droga podania	Roztwór cisplatyny przygotowany zgodnie z instrukcją należy podawać w infuzji dożylniej przez 6 do 8 godzin.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Cisplatyna [cis-diaminodichloroplatyna (II)] jest związkiem nieorganicznym zawierającym metal ciężki. Cisplatyna hamuje syntezę DNA przez tworzenie wiązań krzyżowych w obrębie i pomiędzy niciami DNA. W mniejszym stopniu hamuje syntezę białka i RNA. Mimo że podstawowym działaniem cisplatyny zdaje się być zahamowanie syntezy DNA, na aktywność przeciwnowotworową składają się również inne działania leku, takie jak wzmocnienie immunogenności nowotworu. Działanie onkolityczne cisplatyny może być porównane z działaniem czynników alkilujących. Cisplatyna posiada także właściwości immunosupresyjne, uwrażliwiające na napromienianie i działanie przeciwbakteryjne. Wydaje się, że działanie cisplatyny nie zależy od cyklu komórkowego. Cytotoksyczne działanie cisplatyny wynika z wiązania ze wszystkimi zasadami DNA, z przewagą wiązań w pozycji N-7 guaniny i adenyliny.

4.3.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny cisplatyny.

Tab. 40. Status rejestracyjny cisplatyny

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19.03.2012 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23.05.2017 r. Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: nr 19903.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Chemioterapia skojarzona nowotworów złośliwych jajnika i jądra. Chemioterapia nowotworów złośliwych szyjki macicy, zaawansowanego raka pęcherza moczowego, płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, raka płuca.
Status leku sierocego	bd
Warunki dopuszczenia do obrotu	bd

bd - brak danych

4.3.2 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Cisplatyna może wywoływać u niektórych pacjentów reakcje alergiczne. Jej stosowanie jest przeciwwskazane u pacjentów, u których w przeszłości wystąpiły reakcje alergiczne na cisplatynę, inne związki zawierające platynę lub na którykolwiek ze składników tego produktu leczniczego.
- Cisplatyna powoduje kumulacyjne działanie nefrotoksyczne. Z tego względu jej stosowanie jest przeciwwskazane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.
- Wykazano również, że cisplatyna ma kumulacyjne działanie neurotoksyczne (zwłaszcza ototoksycznie) i nie powinna być stosowana u pacjentów z zaburzeniami słuchu. Jej stosowanie jest również przeciwwskazane u pacjentów z zahamowaniem czynności szpiku kostnego i pacjentów odwodnionych.
- Pacjentki otrzymujące cisplatynę nie powinny karmić piersią.
- Przeciwwskazane jest jednoczesne szczepienie przeciw żółtej febrze.
- Przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie z fenytoiną stosowaną profilaktycznie.

4.3.3 Przedawkowanie

Należy zachować ostrożność, aby nie dopuścić do nieumyślnego przedawkowania.

Ostre przedawkowanie cisplatyny może spowodować niewydolność nerek, niewydolność wątroby, głuchotę, działanie toksyczne na oczy (w tym odwarstwienie siatkówki), znaczne zahamowanie czynności szpiku kostnego, oporne na leczenie nudności i wymioty i (lub) zapalenie nerwów. Przedawkowanie może zakończyć się zgonem.

Przedawkowanie leku może spowodować nasilenie opisanych wyżej działań toksycznych. Odpowiednie nawodnienie i diureza osmotyczna zastosowane bezpośrednio po przedawkowaniu mogą przyczynić się do zmniejszenia toksyczności cisplatyny.

Przedawkowanie cisplatyny ($>200 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$) może wywierać bezpośredni wpływ na ośrodek oddechowy w wyniku przenikania cisplatyny przez barierę krew-mózg, co z kolei może spowodować zaburzenia oddychania prowadzące do zgonu oraz zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej.

Nie ma specyficznej odtrutki w przypadku przedawkowania cisplatyny. Hemodializa, nawet rozpoczęta w 4 godziny od przedawkowania, ma niewielki wpływ na usunięcie cisplatyny z organizmu ze względu na jej silne i szybkie wiązanie z białkami.

W razie przedawkowania należy zastosować ogólne leczenie podtrzymujące.

4.3.4 Działania niepożądane

Działania niepożądane zależą od zastosowanej dawki i mogą się nasilać wraz z kumulacją dawki.

Najczęściej (>10%) zgłaszanymi działaniami niepożądanymi po podaniu cisplatyny były zaburzenia krwi i układu chłonnego (leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość), zaburzenia żołądka i jelit (jadłowstręt, nudności, wymioty, biegunka), zaburzenia ucha (zaburzenia słuchu), zaburzenia nerek i dróg moczowych (niewydolność nerek, hiperurykemia) oraz gorączka.

U około 1/3 pacjentów, którzy otrzymali pojedynczą dawkę cisplatyny, zgłaszano ciężkie działanie toksyczne na nerki, szpik kostny i narząd słuchu. Wymienione działania są zazwyczaj zależne od podanej dawki i nasilają się wraz z dawką skumulowaną. Ototoksyczność może być cięższa u dzieci.

Niżej wymieniono działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości. Częstości określono następująco: 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 ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 41. Działania niepożądane (wg MedDRA) zgłaszane podczas badań klinicznych lub w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Częstość	Zdarzenia niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Często	posocznica
Częstość nieznana	zakażenia (powikłania zakaźne, u niektórych pacjentów zakończone zgonem)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego¹	
Bardzo często	niewydolność szpiku kostnego, małopłytkowość, leukopenia, niedokrwistość
Częstość nieznana	dodatni odczyn Coombsa, niedokrwistość hemolityczna
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	
Rzadko	ostra białaczka ²
Zaburzenia układu immunologicznego	
Niezbyt często	reakcje rzekomoanafilaktyczne (tj. obrzęk twarzy, świszczący oddech, skurcz oskrzeli, tachykardia, niedociśnienie tętnicze)
Rzadko	immunosupresja
Zaburzenia endokrynologiczne	
Częstość nieznana	zwiększenie aktywności amylazy we krwi, zespół nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	hiponatremia
Niezbyt często	hipomagnezemia
Rzadko	hipercholesterolemia
Bardzo rzadko	zwiększenie stężenia żelaza we krwi
Częstość nieznana	odwodnienie, hipokaliemia ³ , hipofosfatemia, hiperurykemia, hipokalcemia, tężyca
Zaburzenia układu nerwowego⁴	
Rzadko	drgawki, neuropatia obwodowa, leukoencefalopatia, zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii, utrata czynności życiowych mózgu (w tym jeden

Częstość	Zdarzenia niepożądane
	przypadek ciężkich powikłań mózgowo-naczyniowych, zapalenia tętnic mózgu, zamknięcia tętnicy szyjnej, encefalopatii ⁵
Częstość nieznana	incydent mózgowo-naczyniowy, udar krwotoczny, udar niedokrwienny, brak odczuwania smaku, zapalenie tętnic mózgowych, objaw Lhermitte'a, mielopatia, neuropatia autonomiczna
Zaburzenia oka⁶	
Częstość nieznana	niewyraźne widzenie, nabyta ślepota barw, ślepota korowa, zapalenie nerwu wzrokowego, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, pigmentacja siatkówki, zaburzenia poruszania oczami
Zaburzenia ucha i błędnika⁷	
Niezbyt często	ototoksyczność
Częstość nieznana	szum w uszach, głuchota, zaburzenia przedsionkowe z zawrotami głowy
Zaburzenia serca	
Często	zaburzenia rytmu serca, bradykardia, tachykardia i inne zmiany w EKG (np. zmiany odcinka ST, objawy niedokrwienia)
Rzadko	zawał mięśnia sercowego, nadciśnienie tętnicze ⁸
Bardzo rzadko	zatrzymanie czynności serca
Częstość nieznana	zaburzenia serca
Zaburzenia naczyniowe⁹	
Często	żylna choroba zakrzepowo-zatorowa
Częstość nieznana	mikroangiopatia zakrzepowa (z zespołem hemolityczno-mocznicowym), choroba Raynauda
Zaburzenia żołądka i jelit	
Niezbyt często	metaliczny osad na dziąsłach
Rzadko	zapalenie błony śluzowej jamy ustnej
Częstość nieznana	wymioty, nudności, jadłowstręt, czkawka, biegunka, ból żołądka ¹⁰
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Częstość nieznana	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zmniejszenie stężenia albuminy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Częstość nieznana	zatorowość płucna
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Częstość nieznana	wysypka, łysienie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Częstość nieznana	skurcze mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych¹¹	
Częstość nieznana	ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek (w tym zwiększenie stężenia azotu mocznikowego, kreatyniny, kwasu moczowego i (lub) zmniejszenie klirensu kreatyniny), zaburzenia kanalikowe
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Niezbyt często	zaburzenia spermatogenezy i owulacji, bolesna ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	gorączka

Częstość	Zdarzenia niepożądane
Częstość nieznana	astenia, złe samopoczucie, wynaczynienie w miejscu podania (z miejscowym uszkodzeniem tkanek miękkich, w tym z zapaleniem tkanki łącznej, zwłóknieniem i martwicą, bólem, obrzękiem i rumieniem)

1. U 25-30% pacjentów leczonych cisplatyną obserwowano zależną od dawki, nasilającą się wraz z dawką skumulowaną i w większości przemijającą leukopenię, trombocytopenię i niedokrwistość. Odnotowano niedokrwistość hemolityczną z dodatnim odczynem Coombsa, przemijającą po zakończeniu podawania cisplatyny. W piśmiennictwie opisano przypadki hemolizy wywołanej prawdopodobnie cisplatyną. Po zastosowaniu dużych dawek cisplatyny może wystąpić ciężkie zahamowanie czynności szpiku kostnego (z agranulocytozą i (lub) niedokrwistością aplastyczną). Istotne zmniejszenie liczby leukocytów ($<1,5 \times 10^9/l$ u 5% pacjentów) występuje najczęściej po upływie około 2 tygodni od zastosowania cisplatyny. Zmniejszenie liczby płytek krwi jest zauważalne po upływie około 21 dni ($<50 \times 10^9/l$ u $<10\%$ pacjentów; okres powrotu do wartości prawidłowych wynosi około 39 dni). Niedokrwistość (zmniejszenie stężenia Hb >2 g%) występuje z podobną częstością, ale zwykle zaczyna się później niż leukopenia i trombocytopenia.
 2. Cisplatyna zwiększa ryzyko białaczki wtórnej. Ryzyko to jest zależne od dawki i nie zależy od wieku i płci pacjenta.
 3. Zaburzenia elektrolitowe przebiegają z kurczami mięśni i (lub) zmianami w zapisie EKG; występują w wyniku uszkodzenia nerek przez cisplatynę, co powoduje zmniejszenie się kanalikowej resorpcji kationów.
 4. Neurotoksyczność wywołana cisplatyną charakteryzuje się neuropatią obwodową (typowo dwustronną i czuciową) oraz rzadko utratą zmysłu smaku lub dotyku, bądź pozagłokowym zapaleniem nerwu z utratą wzroku i zaburzeniami mózgowymi (splątanie, zaburzenia mowy, pojedyncze przypadki ślepoty korowej, utrata pamięci, porażenia).
 5. Jeśli wystąpi jeden z wymienionych objawów mózgowych, stosowanie cisplatyny należy natychmiast zakończyć. Neurotoksyczność wywołana cisplatyną może być odwracalna, jednak u 30-50% pacjentów zmiany są nieodwracalne nawet po zakończeniu leczenia. Neurotoksyczność może wystąpić po pierwszej dawce cisplatyny lub po długim czasie stosowania. Ciężka neurotoksyczność może wystąpić u pacjentów, którzy otrzymali cisplatynę w dużych stężeniach lub przez długi czas.
 6. Po zastosowaniu chemioterapii wielolekowej, po której podawano cisplatynę, opisano jeden przypadek jednostronnego pozagłokowego zapalenia nerwu wzrokowego z utratą ostrości widzenia.
 7. Zaburzenia słuchu wykazano u około 31% pacjentów leczonych cisplatyną w dawce $50 \text{ mg}/\text{m}^2$ pc. Działanie nasila się wraz z dawką skumulowaną, może być nieodwracalne i czasem ograniczone do jednego ucha. Ototoksyczność objawia się szumami usznymi i (lub) zaburzeniami słyszenia dźwięków o wyższych częstotliwościach (4000-8000 Hz). Zaburzenia słyszenia dźwięków o częstotliwościach 250-2000 Hz (prawidłowy zakres słyszenia) notowano u 10-15% pacjentów. Napromienianie czaszki przed lub w trakcie podawania cisplatyny zwiększa ryzyko utraty słuchu.
 8. Nadciśnienie tętnicze i zawał mięśnia sercowego może wystąpić nawet w ciągu kilku lat po zakończeniu chemioterapii.
 9. Zaburzenia naczyniowe (niedokrwienie mózgowe lub wieńcowe, zaburzenia krążenia obwodowego związane z zespołem Raynauda) były związane z chemioterapią zawierającą cisplatynę.
 10. Jadłowstręt, nudności, wymioty, bóle żołądka i biegunka występują często między 1. i 4. godziną po podaniu cisplatyny. Objawy te ustępują u większości pacjentów po 24 godzinach. Lżejsze nudności i jadłowstręt mogą utrzymywać się do 7 dni po leczeniu.
 11. Niewielkie i odwracalne zaburzenia czynności nerek mogą wystąpić po podaniu dawki pośredniej ($20 - < 50 \text{ mg}/\text{m}^2$). Podanie pojedynczej dużej dawki ($50-120 \text{ mg}/\text{m}^2$) lub ponowne podanie cisplatyny w ciągu doby może spowodować niewydolność nerek z martwicą kanalików, ujawniającą się jako mocznica lub bezmocz. Niewydolność nerek może być nieodwracalna. Nefrotoksyczność ma charakter kumulacyjny i może wystąpić po 2-3 dniach lub 2 tygodniach po zastosowaniu pierwszej dawki cisplatyny. Może się zwiększyć stężenie kreatyniny i mocznika. Wymuszona diureza przez nawodnienie lub przez nawodnienie i podanie leku moczopędnego przed i po podaniu cisplatyny zmniejsza ryzyko nefrotoksyczności. Nefrotoksyczność obserwowano u 28-36% pacjentów bez odpowiedniego nawodnienia po podaniu pojedynczej dawki cisplatyny $50 \text{ mg}/\text{m}^2$.
- Hiperurykemię związaną z nefrotoksycznością notowano u 25-30% pacjentów. Hiperurykemia występuje bezobjawowo lub jako dna moczanowa. Czynnikiem sprzyjającym nefrotoksyczności wywołanej cisplatyną należy hiperurykemia i hiperalbuminemia.

4.4 Charakterystyka awelumabu

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące awelumabu. Dane dotyczące technologii alternatywnej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków (EMA) (Bavencio ChPL).

Tab. 42. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu - awelumab.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Bavencio®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. po 10 ml, 04054839462153.
Kod ATC i nazwa grupy	Inne leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01FF04.
Substancja czynna	awelumab
Wskazanie dotyczące raka urotelialnego	Produkt leczniczy Bavencio jest wskazany do stosowania w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym (ang. <i>urothelial carcinoma</i> , UC), którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny.
Dawkowanie	Zalecana dawka produktu leczniczego Bavencio w monoterapii to 800 mg podawana dożylnie przez 60 minut co 2 tygodnie. Należy kontynuować stosowanie produktu leczniczego Bavencio według zalecanego schematu dawkowania do czasu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. <u>Premedykacja</u> Przed pierwszymi 4 infuzjami produktu leczniczego Bavencio pacjenci powinni otrzymać premedykację lekiem antyhistaminowym i paracetamolem. Jeśli czwarta infuzja zakończy się bez wystąpienia reakcji związanych z infuzją, premedykację przed kolejnymi dawkami można stosować według uznania lekarza.
Droga podania	Produkt leczniczy Bavencio jest przeznaczony wyłącznie do infuzji dożylnej. Nie wolno go podawać w postaci szybkiego wstrzyknięcia dożylnego ani bolusa. Produkt leczniczy Bavencio należy rozcieńczyć w 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań lub w 4,5 mg/ml (0,45%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań. Produkt leczniczy jest podawany w infuzji dożylnej trwającej 60 minut przez wbudowany lub podłączany jałowy, niepirogenny filtr o średnicy porów 0,2 mikrometra o niskim stopniu wiązania białka.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Awelumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1 skierowanym przeciwko ligandowi receptora programowanej śmierci typu 1 (PD-L1). Awelumab wiąże się z PD-L1 i blokuje interakcję między PD-L1 a receptorem programowanej śmierci typu 1 (PD-1) i receptorami B7.1. Prowadzi to do zniesienia działania hamującego PD-L1 na cytotoksyczne limfocyty T CD8+, powodując przywrócenie odpowiedzi przeciwnowotworowej limfocytów T. Wykazano również, że awelumab pobudza lizę pierwotnych komórek guza z udziałem komórek NK (ang. <i>natural killer</i>) - w mechanizmie cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. <i>antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity</i> , ADCC).

4.4.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny awelumabu.

Tab. 43. Status rejestracyjny awelumabu.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 września 2017 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 lipca 2020 r. Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/17/1214/001.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Bavencio jest wskazany do stosowania w monoterapii u dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla (ang. <i>Merkel cell carcinoma</i> , MCC). Produkt leczniczy Bavencio jest wskazany do stosowania w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Produkt leczniczy Bavencio w skojarzeniu z aksytynibem jest wskazany jako leczenie pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (ang. <i>renal cell carcinoma</i> , RCC).
Status leku sierocego	nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania

4.4.2 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4.3 Przedawkowanie

Zgłoszono trzy przypadki przedawkowania po podaniu awelumabu w dawce od 5% do 10% większej niż zalecana. U pacjentów nie wystąpiły żadne objawy, nie wymagali oni żadnego leczenia przedawkowania i kontynuowali leczenie awelumabem.

W przypadku przedawkowania pacjentów należy bardzo dokładnie kontrolować pod kątem wystąpienia objawów podmiotowych lub przedmiotowych działań niepożądanych. Leczenie jest objawowe.

4.4.4 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Awelumab powoduje działania niepożądane pochodzenia immunologicznego. Większość z nich, w tym ciężkie działania niepożądane, ustępowała po rozpoczęciu odpowiedniego leczenia lub przerwaniu podawania awelumabu. Do najczęściej występujących działań niepożądanych awelumabu należą: zmęczenie (30,0%), nudności (23,6%), biegunka (18,5%), zaparcia (18,1%), zmniejszenie apetytu (17,6%), działania niepożądane związane z infuzją

(15,9%), wymioty (15,6%) i zmniejszenie masy ciała (14,5%). Do najczęściej występujących działań niepożądanych stopnia ≥ 3 . należały: niedokrwistość (5,6%), nadciśnienie tętnicze (3,9%), hiponatremia (3,6%), duszność (3,5%) i ból brzucha (2,6%). Do ciężkich działań niepożądanych należały działania niepożądane pochodzenia immunologicznego i działania niepożądane związane z infuzją.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Bezpieczeństwo stosowania awelumabu w monoterapii oceniano w badaniach klinicznych u 2 082 pacjentów z guzami litymi, w tym z przerzutowym MCC czy miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym UC, otrzymujących 10 mg/kg mc. awelumabu co 2 tygodnie.

Działania niepożądane przedstawiono w oparciu o klasyfikację układów i narządów oraz częstość występowania. Częstość występowania zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$). W każdej grupie częstości, działania niepożądane uszeregowano w zależności od stopnia ciężkości, począwszy od najcięższych.

Tab. 44. Działania niepożądane występujące u pacjentów leczonych awelumabem w monoterapii.

Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często	niedokrwistość
Często	limfopenia, małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	
Niezbyt często	nadwrażliwość, nadwrażliwość na produkt leczniczy, sarkoidoza**
Rzadko	reakcja anafilaktyczna, nadwrażliwość typu
Zaburzenia endokrynologiczne	
Często	niedoczynność tarczycy*, nadczynność tarczycy*
Niezbyt często	niedoczynność kory nadnerczy*, autoimmunologiczne zapalenie tarczycy*, zapalenie tarczycy*, autoimmunologiczna niedoczynność tarczycy*
Rzadko	ostra niedoczynność kory nadnerczy*, niedoczynność przysadki*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	zmniejszenie apetytu
Często	hiponatremia
Niezbyt często	hiperglikemia*
Rzadko	cukrzyca*, cukrzyca typu 1*
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	ból głowy, zawroty głowy, neuropatia obwodowa
Niezbyt często	miastenia†, zespół miasteniczny†
Rzadko	zespół Guillain-Barré*, zespół Millera-Fishera*
Zaburzenia oka	
Rzadko	zapalenie błony naczyniowej oka*
Zaburzenia serca	
Rzadko	zapalenie mięśnia sercowego*
Zaburzenia naczyniowe	

Częstość	Działania niepożądane
Często	nadciśnienie tętnicze
Niezbyt często	niedociśnienie tętnicze, uderzenia gorąca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo często	kaszel, duszność
Często	zapalenie płuc*
Rzadko	śródmiażdżowa choroba płuc*
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	nudności, biegunka, zaparcie, wymioty, ból brzucha
Często	suchość w jamie ustnej
Niezbyt często	niedrożność jelit, zapalenie jelita grubego*
Rzadko	zapalenie trzustki*, autoimmunologiczne zapalenie jelita grubego*, zapalenie jelita cienkiego i grubego*, autoimmunologiczne zapalenie trzustki*, zapalenie jelita cienkiego*, zapalenie odbytnicy*
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Niezbyt często	autoimmunologiczne zapalenie wątroby*
Rzadko	ostra niewydolność wątroby*, niewydolność wątroby*, zapalenie wątroby*, hepatotoksyczność*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	świąd*, wysypka*, suchość skóry, wysypka plamisto-grudkowa*
Niezbyt często	egzema, zapalenie skóry, swędząca wysypka*, łuszczyca*, rumień*, wysypka rumieniowa*, uogólniona wysypka*, wysypka plamista*, wysypka grudkowa*
Rzadko	rumień wielopostaciowy*, plamica*, bielactwo*, uogólniony świąd*, złuszczone zapalenie skóry*, pemfigoid*, łuszczycopodobne zapalenie skóry*, wysypka polekowa*, liszaj płaski*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe o tkanki łącznej	
Bardzo często	ból pleców, ból stawów
Często	ból mięśni
Niezbyt często	zapalenie mięśni*, reumatoidalne zapalenie stawów*
Rzadko	zapalenie stawów*, zapalenie wielostawowe*, zapalenie kilku stawów*
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Niezbyt często	niewydolność nerek*, zapalenie nerek*
Rzadko	cewkowo-śródmiażdżowe zapalenie nerek*, niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	zmęczenie, gorączka, obrzęk obwodowy
Często	osłabienie, dreszcze, choroba grypopodobna
Rzadko	zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej*
Badania diagnostyczne	
Bardzo często	Zmniejszenie masy ciała
Często	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, wzrost aktywności lipazy, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, wzrost aktywności amylazy

Częstość	Działania niepożądane
Niezbyt często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT)*, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)*, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi*
Rzadko	Zwiększenie aktywności aminotransferaz*, zmniejszenie stężenia wolnej tyroksyny*, zwiększenie stężenia hormonu tyreotropowego we krwi*
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Bardzo często	

* Działanie niepożądane pochodzenia immunologicznego w oparciu o badanie lekarskie; ** Sarkoidozę obserwowano w badaniach klinicznych u pacjentów otrzymujących awelumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny; † Działania niepożądane wystąpiły u około 4 000 pacjentów leczonych awelumabem w monoterapii, którzy nie zostali objęci analizą zbiorczą.

Opis wybranych działań niepożądanych

Dane dotyczące działań niepożądanych awelumabu w monoterapii pochodzenia immunologicznego opracowano w oparciu o 2 082 pacjentów, w tym 1 650 pacjentów z guzami litymi biorących udział w badaniu I fazy EMR100070-001, 88 pacjentów z MCC biorących udział w badaniu EMR100070-003 i 344 pacjentów z UC biorących udział w badaniu B9991001.

Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego

Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego wystąpiło u 1,3% (28/2 082) pacjentów leczonych awelumabem w monoterapii. Wśród tych pacjentów u 1 (mniej niż 0,1%) pacjenta zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego zakończyło się zgonem, u 1 (mniej niż 0,1%) pacjenta miało nasilenie 4. stopnia, a u 6 (0,3%) pacjentów 3. stopnia.

Mediana czasu do wystąpienia zapalenia płuc pochodzenia immunologicznego wynosiła 2,5 miesiąca (zakres: 3 dni do 13,8 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 8,1 tygodnia (zakres: 4 dni do ponad 4,9 miesiąca).

U 0,4% (9/2 082) pacjentów przerwano stosowanie awelumabu ze względu na zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego. Wszystkich z 28 pacjentów z zapaleniem płuc pochodzenia immunologicznego leczono kortykosteroidami, a 21 (75%) z 28 pacjentów otrzymywało duże dawki kortykosteroidów z medianą czasu terapii wynoszącą 9 dni (zakres: 1 dzień do 2,3 miesiąca). U 18 (64,3%) z 28 pacjentów zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego ustąpiło do czasu zakończenia zbierania danych.

Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego

Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego wystąpiło u 1,0% (21/2 082) pacjentów leczonych awelumabem w monoterapii. Wśród tych pacjentów u 2 (0,1%) pacjentów zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego zakończyło się zgonem, a u 16 (0,8%) pacjentów miało nasilenie 3. stopnia.

Mediana czasu do wystąpienia zapalenia wątroby pochodzenia immunologicznego wynosiła 3,3 miesiąca (zakres: 9 dni do 14,8 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 2,5 miesiąca (zakres: 1 dzień do ponad 7,4 miesiąca).

U 0,6% (13/2 082) pacjentów przerwano stosowanie awelumabu ze względu na zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego. Wszystkich 21 pacjentów z zapaleniem wątroby pochodzenia immunologicznego leczono kortykosteroidami, a 20 (95,2%) z 21 pacjentów

otrzymywało duże dawki kortykosteroidów z medianą wynoszącą 17 dni (zakres: 1 dzień do 4,1 miesiąca). U 12 (57,1%) z 21 pacjentów zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego ustąpiło do czasu zakończenia zbierania danych.

Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego

Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego wystąpiło u 1,5% (31/2 082) pacjentów leczonych awelumabem w monoterapii. Wśród tych pacjentów, u 10 (0,5%) pacjentów zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego miało nasilenie 3. stopnia.

Mediana czasu do wystąpienia zapalenia jelita grubego pochodzenia immunologicznego wynosiła 2,0 miesiąca (zakres: 2 dni do 11,5 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 5,9 tygodnia (zakres: 1 dzień do ponad 14 miesięcy).

U 0,5% (11/2 082) pacjentów przerwano stosowanie awelumabu ze względu na zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego. Wszystkich 31 pacjentów z zapaleniem jelita grubego pochodzenia immunologicznego leczono kortykosteroidami, a 19 (61,3%) z 31 pacjentów otrzymywało duże dawki kortykosteroidów z medianą wynoszącą 19 dni (zakres: 1 dzień do 2,3 miesiąca). U 22 (71%) z 31 pacjentów zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego ustąpiło do czasu zakończenia zbierania danych.

Zapalenie trzustki pochodzenia immunologicznego

Zapalenie trzustki pochodzenia immunologicznego wystąpiło u mniej niż 1% (1/4 000) pacjentów leczonych awelumabem w monoterapii, uczestniczących w badaniach klinicznych w wielu typach nowotworów.

Zapalenie mięśnia sercowego pochodzenia immunologicznego

Zapalenie mięśnia sercowego pochodzenia immunologicznego wystąpiło u mniej niż 1% (5/4 000) pacjentów leczonych awelumabem w monoterapii, uczestniczących w badaniach klinicznych w wielu typach nowotworów.

Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego - zaburzenia czynności tarczycy

Zaburzenia czynności tarczycy pochodzenia immunologicznego wystąpiły u 6,7% (140/2 082) pacjentów leczonych awelumabem w monoterapii, w tym u 127 (6,1%) wystąpiła niedoczynność tarczycy, u 23 (1,1%) nadczynność tarczycy, a u 7 (0,3%) zapalenie tarczycy. Wśród tych pacjentów u 4 (0,2%) pacjentów zaburzenia czynności tarczycy pochodzenia immunologicznego miały nasilenie 3. stopnia.

Mediana czasu do wystąpienia zaburzeń czynności tarczycy wynosiła 2,8 miesiąca (zakres: 2 tygodnie do 12,8 miesiąca). Nie można było oszacować mediany czasu trwania (zakres: 3 dni do ponad 27,6 miesiąca).

U 0,2% (4/2 082) pacjentów przerwano stosowanie awelumabu ze względu na zaburzenia czynności tarczycy pochodzenia immunologicznego. U 14 (10%) z 140 pacjentów zaburzenia czynności tarczycy ustąpiły do czasu zakończenia zbierania danych.

Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego - niedoczynność kory nadnerczy

Niedoczynność kory nadnerczy pochodzenia immunologicznego wystąpiła u 0,5% (11/2 082) pacjentów leczonych awelumabem w monoterapii. Wśród tych pacjentów u 1 (mniej niż 0,1%)

pacjenta niedoczynność kory nadnerczy pochodzenia immunologicznego miała nasilenie 3. stopnia.

Mediana czasu do wystąpienia niedoczynności kory nadnerczy pochodzenia immunologicznego wynosiła 3,3 miesiąca (zakres: 1 dzień do 7,6 miesiąca). Nie można było oszacować mediany czasu trwania (zakres: 2 dni do ponad 10,4 miesiąca).

U 0,1% (2/2 082) pacjentów przerwano stosowanie awelumabu ze względu na niedoczynność kory nadnerczy pochodzenia immunologicznego. Wszystkich 11 pacjentów z niedoczynnością kory nadnerczy pochodzenia immunologicznego leczono kortykosteroidami, a 5 (45,5%) z 11 pacjentów otrzymywało duże dawki kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym (≥ 40 mg prednizonu lub jego odpowiednik) z medianą wynoszącą 2 dni (zakres: 1 dzień do 24 dni). U 3 pacjentów (27,3%) niedoczynność kory nadnerczy ustąpiła do momentu zakończenia zbierania danych.

Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego - cukrzyca typu 1

U 0,2% (5/2 082) pacjentów leczonych awelumabem w monoterapii wystąpiła cukrzyca typu 1, bez alternatywnej etiologii. U wszystkich 5 pacjentów wystąpiła cukrzyca typu 1 stopnia 3.

Mediana czasu do wystąpienia cukrzycy typu 1 wynosiła 3,3 miesiąca (zakres: 1 dzień do 18,7 miesiąca). Nie można było oszacować mediany czasu trwania (zakres: 14 dni do ponad 4,8 miesiąca).

U 0,1% (2/2 082) pacjentów przerwano stosowanie awelumabu ze względu na cukrzycę typu 1. Cukrzyca typu 1. ustąpiła u 2 (40%) pacjentów do momentu zakończenia zbierania danych.

Zapalenie nerek i zaburzenia czynności nerek pochodzenia immunologicznego

U 0,3% (7/2 082) pacjentów leczonych awelumabem w monoterapii wystąpiło zapalenie nerek pochodzenia immunologicznego. U 1 (mniej niż 0,1%) pacjenta wystąpiło zapalenie nerek pochodzenia immunologicznego 3. stopnia.

Mediana czasu do wystąpienia zapalenia nerek pochodzenia immunologicznego wynosiła 2,4 miesiąca (zakres: 7,1 tygodnia do 21,9 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 6,1 miesiąca (zakres: 9 dni do 6,1 miesiąca).

U 0,2% (4/2 082) pacjentów przerwano stosowanie awelumabu ze względu na zapalenie nerek pochodzenia immunologicznego. Wszystkich 7 pacjentów z zapaleniem nerek pochodzenia immunologicznego leczono kortykosteroidami. U 6 (85,7%) z tych 7 pacjentów z zapaleniem nerek pochodzenia immunologicznego stosowano duże dawki kortykosteroidów z medianą wynoszącą 2,5 tygodnia (zakres: 6 dni do 2,8 miesiąca). Zapalenie nerek pochodzenia immunologicznego ustąpiło u 4 (57,1%) pacjentów do momentu zakończenia zbierania danych.

Skutki dla klasy inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych

Odnotowano przypadki następujących działań niepożądanych, występujących podczas leczenia innymi inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych, mogących również wystąpić podczas leczenia awelumabem: zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki, celiakia.

Immunogenność

W badaniu B9991001 w grupie pacjentów z UC wśród 344 pacjentów z co najmniej jednym ważnym wynikiem dotyczącym obecności przeciwciał skierowanych przeciwko produktowi leczniczemu (ang. *anti-drug antibodies*, ADA) w dowolnym punkcie czasowym leczonych awelumabem w dawce 10 mg/kg mc. w infuzji dożylnej co 2 tygodnie w skojarzeniu z najlepszą opieką podtrzymującą (ang. *best supportive care*, BSC), 325 pacjentów można było ocenić pod kątem obecności ADA w trakcie leczenia. Spośród nich 62 (19,1%) miało wynik pozytywny.

Ogółem nie wykazano, aby wytworzenie się przeciwciał skierowanych przeciwko awelumabowi prowadziło do zmiany profilu farmakokinetycznego, zwiększenia częstości występowania reakcji na infuzję lub wpływu na skuteczność. Wpływ przeciwciał neutralizujących (ang. *neutralizing antibodies*, nAb) jest nieznany.

5 Efekty zdrowotne

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

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

Zgodnie z wytycznymi Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (ang. *U.S. Food and Drug Administration*, FDA) z 2018 r., dotyczącymi wyników końcowych w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w nowotworach i terapii biologicznych, do ważnych punktów końcowych należą (FDA 2018):

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

Zgodnie z wytycznymi EMA dotyczącymi oceny przeciwnowotworowych produktów leczniczych dla wybranych schorzeń onkologicznych, do akceptowalnych pierwszorzędowych punktów końcowych zaliczane są: odsetek wyleczeń, przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby/przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS; EMA wytyczne). Wytyczne EMA wskazują, że przedłużone przeżycie wolne od progresji lub przeżycie wolne od choroby (PFS/DFS) jest w większości przypadków uważane za istotne

miary korzyści dla pacjentów, ale wielkość efektu leczenia powinna być wystarczająco duża, aby zrównoważyć toksyczność i problemy z tolerancją (EMA Wytyczne).

Mając na uwadze powyższe wytyczne, na podstawie włączonego do analizy randomizowanego badania klinicznego (ang. *randomized controlled trial*, RCT) do oceny skuteczności wybrano następujące klinicznie istotne punkty końcowe:

- przeżycie całkowite (OS),
- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS),
- jakość życia,
- odpowiedź na leczenie.

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie włączonego do analizy randomizowanego badania klinicznego. W analizie opartej na badaniu RCT uwzględniono następujące końcowe parametry dotyczące bezpieczeństwa:

- zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia,
- zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym,

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.

5.1 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączone zostaną badania pierwotne, opracowania wtórne oraz badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

6 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena stosowania niwolumabu (Opdivo®) w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego. Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 45. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli chorzy z nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem urotelialnym w pierwszej linii leczenia
Interwencja (I)	niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną (NIVO-CT)
Komparator (C)	gemcytabina w połączeniu z cisplatyną (GC) ± terapia podtrzymująca awelumabem
Efekty zdrowotne (O)	Ocena skuteczności: • przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS), • przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS), • jakość życia, • odpowiedź na leczenie. Ocena bezpieczeństwa: • zdarzenia niepożądane, • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia, • zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym.
Typ badań (S)	• badania randomizowane z grupą kontrolną; • opracowania wtórne; • badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

NIVO-CT - niwolumab + chemioterapia, tj. cisplatyna i gemcytabina; GC - gemcytabina + cisplatyna.

7 Aneks

7.1 Program lekowy

W poniższej tabeli przedstawiono treść istniejącego programu lekowego B.141.FM wraz z proponowanymi zmianami w zawiązku z rozszerzeniem wskazań dla niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego.

B.141.FM LECZENIE PACJENTÓW Z RAKIEM UROTELIALNYM (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
W programie lekowym finansuje się leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym substancjami: 1) <i>awelumab</i>; 2) <i>niwolumab</i> w leczeniu uzupełniającym; 3) <i>niwolumab</i> w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii; 4) <i>enfortumab vedotyny</i>; Awelumab 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	Sposób podawania oraz ewentualne czasowe wstrzymania leczenia, prowadzone zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu Leczniczego (dalej ChPL) lub przyjętą praktyką kliniczną.	1. Badania przy kwalifikacji 1) badanie histopatologiczne w celu potwierdzenia raka urotelialnego; 2) ocena, za pomocą zwalidowanego testu, poziomu ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej - dotyczy terapii <i>niwolumabem</i> w leczeniu uzupełniającym; 3) morfologia krwi z rozmazem; 4) oznaczenie stężenia hemoglobiny; 5) oznaczenie stężenia kreatyniny; 6) oznaczenie stężenia bilirubiny; 7) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej; 8) oznaczenie aktywności hormonu tyreotropowego

progresji choroby podczas stosowania chemioterapii paliatywnej opartej na pochodnych platyny. Niwolumab stosowany jest 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. Niwolumab w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną stosowany jest w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia. Enfortumab vedotyny stosowany jest 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). 1. Kryteria kwalifikacji do leczenia pacjentów z rakiem urotelialnym Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2.) dla poszczególnych substancji czynnych (jeśli dotyczy).		(TSH) i tetrajodotyroniny (fT4) - dotyczy terapii awelumabem i niwolumabem; 9) oznaczenie skorygowanego stężenia wapnia w surowicy - dotyczy terapii <i>awelumabem</i>; 10) oznaczenie stężenia glukozy; 11) oznaczenie antygenu HBs (HbsAg); 12) inne badania laboratoryjne w razie wskazań klinicznych; 13) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym; 14) TK lub MR klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy; 15) TK lub MR mózgu - w przypadku osób z podejrzeniem przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (tj. w przypadku objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego oraz u osób po wcześniejszej resekcji lub napromienianiu przerzutów); 16) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych; 17) elektrokardiogram (EKG); 18) pomiar ciśnienia tętniczego. Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kryteriów RECIST. 2. Monitorowanie leczenia 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenie stężenia hemoglobiny;
---	--	--

1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji 1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie urotelialnego raka pęcherza moczowego lub miedniczki nerkowej lub cewki moczowej lub moczowodu lub gruczołu krokowego; 2) obecność zmian mierzalnych możliwych do oceny w badaniach obrazowych (wg aktualnej wersji RECIST) przed otrzymaniem chemioterapii paliatywnej; 3) stan sprawności 0-1 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		3) oznaczenia stężenia kreatyniny; 4) oznaczenie stężenia bilirubiny; 5) oznaczenie stężenia glukozy; 6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej; 7) inne badania w zależności od wskazań klinicznych. Badania wykonuje się: 1) co 2 tygodnie w przypadku morfologii krwi z rozmazem (po okresie 3 miesięcy leczenia co 8 tygodni); 2) co 8 tygodni w przypadku pozostałych badań (lub częściej w zależności od wskazań klinicznych); 3) q przypadku stosowania niwolumabu - badania wykonuje się przed każdym podaniem niwolumabu, nie rzadziej niż co 4 tygodnie. 3. Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia 1) TK lub MR odpowiedniego obszaru; 2) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych. Badania wykonuje się: 1) co 12 tygodni lub częściej, jeśli wymaga tego stan kliniczny pacjenta; 2) w chwili wyłączenia z programu, o ile nie nastąpiło z powodu udokumentowanej progresji
---	--	--

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. 1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii 1.2.1. Awelumabem 1) rak w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia; 2) nieobecność progresji choroby podczas stosowania chemioterapii paliatywnej opartej na pochodnych platyny (po zastosowaniu 4-6 cykli <i>cisplatyny z gemcytabiną</i> lub <i>karboplatyny z gemcytabiną</i>); 3) zachowanie okresu bez leczenia wynoszącego od 4 do 10 tygodni od ostatniego podania chemioterapii paliatywnej; 4) nieobecność ostrych stanów zapalnych wątroby;		choroby. Wykonane badania obrazowe muszą umożliwić obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie. Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzana zgodnie z kryteriami RECIST. 3.1. Wskaźniki efektywności terapii mierzone dla <i>awelumabu</i> oraz <i>niwolumabu</i> w leczeniu uzupełniającym: 1) śmiertelność - przeżycie całkowite (OS), tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny; 2) przeżycie bez progresji choroby (PFS), tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny- dotyczy terapii <i>awelumabem</i>; 3) przeżycie wolne od choroby (DFS), tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty pierwszego nawrotu lub zgonu - dotyczy terapii <i>niwolumabem w leczeniu uzupełniającym</i>; 4) jakość życia oceniana na podstawie kwestionariusza EQ-5D-3L; 5) zdarzenia niepożądane. 3.2. Wskaźniki efektywności terapii mierzone dla <i>niwolumabu</i> w skojarzeniu z <i>cisplatyną i gemcytabiną</i> w leczeniu pierwszej linii: 1) śmiertelność - przeżycie całkowite (OS), tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty
---	--	--

5) nieobecność przewlekłych stanów zapalnych wątroby, które w opinii lekarza mogą zagrażać bezpieczeństwu terapii; 6) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy, łuszczycy, bielactwa i zespołu Sjögrena; 7) niestosowanie systemowych leków kortykosteroidowych (w dawce przekraczającej 10 mg <i>prednizonu</i> na dobę lub równoważnej innego leku kortykosteroidowego) lub leków immunosupresyjnych w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem leczenia (kortykosteroidy wziewne są dozwolone).		zgonu z jakiegokolwiek przyczyny; 2) przeżycie bez progresji choroby (PFS), tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny; 3) zdarzenia niepożądane;
1.2.2. Niwolumabem w leczeniu uzupełniającym 1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie raka urotelialnego (lub o mieszanej histopatologii z dominacją komponentu urotelialnego) naciekającego błonę mięśniową, bez obecności przerzutów odległych; 2) przeprowadzenie radykalnej cystektomii z cechą R0 w okresie do 120 dni przed włączeniem do leczenia; 3) niestosowanie adjuwantowej terapii systemowej lub radioterapii po radykalnej chirurgicznej resekcji raka urotelialnego; 4) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy, łuszczycy,		3.3. Wskaźniki efektywności terapii mierzone dla <i>enfortumabu</i> wedotyny: 1) śmiertelność - przeżycie całkowite (OS) tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny - przeżycie całkowite z oczekiwaną medianą 12,9 miesiąca; 2) przeżycie bez progresji choroby (PFS) tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny - przeżycie wolne od progresji z oczekiwaną medianą 5,5 miesiąca; 3) wskaźnik odpowiedzi obiektywnych (ORR) tj. odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w postaci pełnej odpowiedzi (CR) lub częściowej odpowiedzi (PR) - wskaźnik odpowiedzi obiektywnych na oczekiwanym poziomie 40,6%; 4) mediana DoR - czas od pierwszej obiektywnej odpowiedzi (CR lub PR) do udokumentowanej progresji choroby (PD) lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej - oczekiwany wynik: 7,9 miesiąca; 5) wskaźnik kontroli choroby (DCR) zdefiniowany jako uzyskanie przez pacjenta kontroli choroby

bielactwa i zespołu Sjögrena; 5) niestosowanie systemowych leków kortykosteroidowych (w dawce przekraczającej 10 mg <i>prednizonu</i> na dobę lub równoważnej innego leku kortykosteroidowego) lub leków immunosupresyjnych w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem leczenia (kortykosteroidy wziewne są dozwolone); 6) dopuszczalne jest wcześniejsze leczenie neoadjuwantowe z wykorzystaniem chemioterapii opartej na <i>cisplatynie</i>; 7) potwierdzenie badaniem histopatologicznym wysokiego ryzyka nawrotu nowotworu; a) stopień zaawansowania pT3-pT4a lub pN+ w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano neoadjuwantowej chemioterapii opartej na platynie, b) stopień zaawansowania ypT2-ypT4a lub ypN+ w przypadku pacjentów po zastosowaniu neoadjuwantowej chemioterapii opartej na platynie; 8) potwierdzenie poziomu ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych $\geq 1\%$. 1.2.3. Niwolumabem w leczeniu pierwszej linii 1) rak w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia; 2) brak wcześniejszej ogólnoustrojowej terapii		ocenianej po 8 tygodniach od rozpoczęcia leczenia i rozumianej jako: — odpowiedź całkowita (CR) lub odpowiedź częściowa (PR) mierzonych według aktualnych kryteriów RECIST lub — stabilizacja choroby (SD) -oczekiwany wynik: 71,9%. Pierwszą ocenę odpowiedzi na leczenie <i>enfortumabem wedotyny</i> wykonuje się w 8 tygodniu leczenia (po dwóch pierwszych 28-dniowych cyklach leczenia). 4. Monitorowanie programu 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ); 2) uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez Oddział Wojewódzki NFZ z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia, w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników skuteczności terapii zawartych w punkcie 3; przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do
---	--	---

przeciwnowotworowej z powodu przerzutowego lub nieoperacyjnego raka urotelialnego; 3) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy, łuszczycy, bielactwa i zespołu Sjögrena; 4) niestosowanie systemowych leków kortykosteroidowych (w dawce przekraczającej 10 mg <i>prednizonu</i> na dobę lub równoważnej innego leku kortykosteroidowego) lub leków immunosupresyjnych w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem leczenia (kortykosteroidy wziewne są dozwolone); 1.2.4. Enfortumabem wedotyny 1) rak w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia; 2) progresja radiologiczna choroby u pacjentów, którzy otrzymali chemioterapię opartą o pochodną platyny oraz leczenie inhibitorem receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) lub inhibitorem ligandu programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1). W celu kontynuacji terapii, do programu lekowego mogą zostać włączeni pacjenci leczeni w ramach innego sposobu finansowania, poza badaniami klinicznymi, do momentu objęcia refundacją leku w programie lekowym, pod warunkiem, iż w momencie		NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ).
--	--	---

rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji uwzględnione w punkcie 1 oraz nie spełniali kryteriów uwzględnionych w punkcie 3. 2. Określenie czasu leczenia w programie Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia. W zależności od indywidualnej tolerancji i bezpieczeństwa stosowania leczenie może być odroczone lub przerwane. W przypadku terapii uzupełniającej <i>niwolumabem</i> leczenie trwa maksymalnie 12 miesięcy, możliwe jest okresowe przerwanie leczenia w przypadkach wystąpienia działań niepożądanych lub z innych powodów. Maksymalny okres opóźnienia podania kolejnego kursu leczenia może wynosić 8 tygodni. W przypadku terapii <i>niwolumabem</i> w pierwszej linii leczenie trwa maksymalnie 24 miesiące, możliwe jest okresowe przerwanie leczenia w przypadkach wystąpienia działań niepożądanych lub z innych powodów. 3. Kryteria wyłączenia z programu 1) progresja choroby oceniona zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST, z możliwością potwierdzenia w kolejnej ocenie badaniem obrazowym wykonanym nie wcześniej niż po upływie 4 tygodni - dotyczy terapii		
--	--	--

<i>awelumabem lub enfortumabem wedotyny lub niwolumabem w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii;</i> 2) nawrót choroby- dotyczy terapii niwolumabem w leczeniu uzupełniającym; 3) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; 4) obniżenie sprawności do stopnia 2-4 według skali ECOG; 5) wystąpienie objawów nadwrażliwości na lek, białko mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą uniemożliwiające kontynuację leczenia; 6) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 7) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza; 8) okres ciąży lub karmienia piersią; 9) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów.		
--	--	--

7.2 Refundowane technologie medyczne

Tab. 46. Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu raka urotelialnego (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68) w ramach programów lekowych (Obwieszczenie MZ¹⁰).

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
1223.0, Awelumab							
Avelumabum	Bavencio, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	04054839462153	3520,80	3732,05	3732,05	<1>B.117.; <2>B.141.FM
1144.0, Niwolumab							
Nivolumabum	Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	05909991220518	6388,86	6772,19	6772,18	<1>B.4.; <2>B.6.; <3>B.10.; <4>B.52.; <5>B.58.; <6>B.59.; <7>B.77.; <8>B.141.FM.
Nivolumabum	Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 4 ml	05909991220501	2555,54	2708,87	2708,87	<1>B.4.; <2>B.6.; <3>B.10.; <4>B.52.; <5>B.58.; <6>B.59.; <7>B.77.; <8>B.141.FM.
1291.0, Enfortumab wedotyny							
Enfortumabum vedotini	Padcev, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 20 mg	1 fiol.	05909991487430	3038,04	3220,32	3220,32	B.141.FM.
Enfortumabum vedotini	Padcev, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 30 mg	1 fiol.	05909991487447	4557,06	4830,48	4830,48	B.141.FM.

¹⁰ uwzględniono zmiany w projekcie Obwieszczenia MZ, które wejdzie w życie 1 stycznia 2025 r.

Tab. 47 Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu raka miedniczki nerkowej (C65), raka moczowodu (C66), raka pęcherza moczowego (C67) oraz raka innych i nieokreślonych narządów moczowych (Obwieszczenie MZ¹⁰).

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
1005.0, Carboplatinum							
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	05909990816194	257,04	272,46	272,46	C.6.
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990816163	39,96	42,36	42,36	C.6.
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990816170	102,06	108,18	108,18	C.6.
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990816156	18,25	19,34	15,07	C.6.
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990816187	170,64	180,88	180,88	C.6.
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909990450015	24,62	26,10	15,07	C.6.
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990450022	45,90	48,65	45,22	C.6.
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990450039	139,32	147,68	135,66	C.6.
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990662753	186,84	198,05	180,88	C.6.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	05909990776733	45,36	48,08	45,22	C.6.
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	05909990776740	138,78	147,11	135,66	C.6.
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990776726	24,30	25,76	15,07	C.6.
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	05909990851058	184,68	195,76	180,88	C.6.
1008.0, Cisplatinum							
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	05909990958535	71,28	75,56	75,56	C.11.
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990958481	9,03	9,57	7,56	C.11.
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990958504	42,12	44,65	37,78	C.11.
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990838745	8,64	9,18	7,56	C.11.
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990894772	62,64	66,40	66,40	C.11.
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990838769	42,12	44,65	37,78	C.11.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
1010.1, Cyclophosphamidum inj.							
Cyclophosphamidum	Cyclophosphamide Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 10 ml	07622436113142	41,21	43,69	43,68	C.13.
	Cyclophosphamide Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 20 ml	07622436113159	82,43	87,37	87,36	C.13.
	Cyclophosphamide Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 5 ml	07622436113135	20,61	21,84	21,84	C.13.
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol.	05909990241019	54,96	58,26	43,68	C.13.
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.	05909990240913	14,58	15,45	8,74	C.13.
1010.2, Cyclophosphamidum p.o.							
Cyclophosphamidum	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	05909990240814	72,52	76,87	76,87	C.13.
1012.0, Dacarbazinum							
Dacarbazinum	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol.po 100 mg	05909991029500	181,44	192,33	183,16	C.16.
	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 1000 mg	05909991029807	172,80	183,17	183,16	C.16.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol.po 200 mg	05909991029609	345,60	366,34	366,32	C.16.
	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 500 mg	05909991029708	86,40	91,58	91,58	C.16.
1014.1, Doxorubicinum							
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990429011	8,64	9,18	6,53	C.20.
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	05909990614837	82,08	87,00	65,25	C.20.
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	05909990614844	164,16	174,01	130,50	C.20.
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	05909990429028	41,04	43,50	32,63	C.20.
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990851409	120,96	128,22	128,22	C.20.
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990851386	10,15	10,76	6,53	C.20.
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991141882	61,56	65,25	65,25	C.20.
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990851393	45,36	48,08	32,63	C.20.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
1016.0, Etoposidum							
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990776115	20,52	21,75	16,00	C.24.
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	05909990776214	41,04	43,50	32,00	C.24.
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.po 20 ml	05909990776313	82,08	87,00	63,99	C.24.
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 2,5 ml	05909990776016	12,31	13,05	8,00	C.24.
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991233297	30,13	31,94	31,94	C.24.
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909991233303	60,37	63,99	63,99	C.24.
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909991198121	20,52	21,75	16,00	C.24.
1020.0, Gemcitabinum							
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990976089	81,00	85,86	85,86	C.28.
	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990976072	17,82	18,89	18,89	C.28.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990976102	162,00	171,72	171,72	C.28.
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990871032	102,60	108,76	94,45	C.28.
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990870998	27,00	28,62	18,89	C.28.
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990871049	205,20	217,51	188,90	C.28.
1023.0, Ifosfamidum							
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	05909990241118	120,42	127,65	115,34	C.31.
	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	05909990241217	217,62	230,68	230,68	C.31.
1025.0, Irinotecanum							
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05055565731345	162,00	171,72	145,39	C.35.
	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05055565731321	21,60	22,90	19,39	C.35.
	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05055565731352	270,00	286,20	242,32	C.35.
	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05055565731338	54,00	57,24	48,46	C.35.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990796946	137,16	145,39	145,39	C.35.
	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990726943	20,30	21,52	19,39	C.35.
	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990796953	216,00	228,96	228,96	C.35.
	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990726950	44,82	47,51	47,51	C.35.
1028.2, Methotrexatum inj.							
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990333936	378,00	400,68	300,51	C.41.
	Metotreksat Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991333447	283,50	300,51	300,51	C.41.
1032.0, Paclitaxelum							
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 16,7 ml	05909990874361	50,44	53,46	53,46	C.47.
	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990874385	66,96	70,98	70,98	C.47.
	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990874347	24,84	26,33	20,61	C.47.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990874408	133,38	141,38	141,38	C.47.
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 16,7 ml	05909990018390	108,00	114,48	68,69	C.47.
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990018406	145,80	154,55	103,04	C.47.
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990018383	32,40	34,34	20,61	C.47.
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990018420	324,00	343,44	206,07	C.47.
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	05909990840274	64,80	68,69	68,69	C.47.
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	05909990840267	25,38	26,90	20,61	C.47.
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990840281	145,80	154,55	154,55	C.47.
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909991037093	259,20	274,75	274,75	C.47.
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909991037086	72,90	77,27	77,27	C.47.
1041.0, Vincristinum							

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990669493	35,89	38,04	38,04	C.61.
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990669523	144,33	152,99	152,99	C.61.
1042.1, Vinorelbinum inj							
Vinorelbinum	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 1 ml	05909990573325	216,00	228,96	228,96	C.63.
	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 5 ml	05909990573349	1080,00	1144,80	1144,80	C.63.
	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	05909990668045	32,40	34,34	22,90	C.63.
	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	05909990668052	162,00	171,72	114,50	C.63.
	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 1 ml	05909991314439	21,60	22,90	22,90	C.63.
	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909991314446	108,00	114,48	114,48	C.63.
1042.2, Vinorelbinum p.o.							
Vinorelbinum	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 szt.	05909990945016	169,35	179,52	133,25	C.63.
	Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 szt.	05909990945115	254,03	269,27	199,88	C.63.
	Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	05909991402365	125,71	133,25	133,25	C.63.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva , kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	05909991402389	188,57	199,89	199,88	C.63.
	Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva , kaps. miękkie, 80 mg	1 kaps.	05909991402402	502,85	533,02	533,00	C.63.
1080.0, Temozolomidum							
Temozolomidum	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 100 mg	5 szt.	05055565719350	216,00	228,96	228,96	C.64.
	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 140 mg	5 szt.	05055565719367	324,00	343,44	343,44	C.64.
	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 180 mg	5 szt.	05055565719374	432,00	457,92	457,92	C.64.
	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 20 mg	5 szt.	05055565719343	43,20	45,79	45,79	C.64.
	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 250 mg	5 szt.	05055565719381	594,00	629,64	629,64	C.64.
	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 5 mg	5 szt.	05055565719336	10,80	11,45	11,45	C.64.
	Temozolomide Glenmark, kapsułki twarde, 100 mg	5 szt.	05909991438449	216,00	228,96	228,96	C.64.
	Temozolomide Glenmark, kapsułki twarde, 140 mg	5 szt.	05909991438456	307,80	326,27	326,27	C.64.
	Temozolomide Glenmark, kapsułki twarde, 180 mg	5 szt.	05909991438463	388,80	412,13	412,13	C.64.
	Temozolomide Glenmark, kapsułki twarde, 20 mg	5 szt.	05909991438432	43,20	45,79	45,79	C.64.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Temozolomide Glenmark, kapsułki twarde, 250 mg	5 szt.	05909991438470	540,00	572,40	572,40	C.64.
	Temozolomide Glenmark, kapsułki twarde, 5 mg	5 szt.	05909991438401	10,80	11,45	11,45	C.64.

Spis rysunków

Rys. 1. Schemat budowy męskiego (po lewej) i żeńskiego (po prawej) układu moczowego (NCI BC 2024).....	10
Rys. 2. Częstość występowania raka urotelialnego w górnych drogach moczowych w danej lokalizacji (Drewa 2018).	13
Rys. 3. Stopień zaawansowania i klasyfikacja kliniczna raka pęcherza moczowego (opracowanie własne na podstawie danych literaturowych).	19
Rys. 4. Wskaźniki względnego przeżycia raka pęcherza moczowego z przerzutami w latach 2004-2020 (NCI SEER).....	25
Rys. 5. Zachorowania na nowotwory na świecie (po lewej) i w Europie (po prawej) w 2022 r. (GCO 2022).....	27
Rys. 6. Zgony na nowotwory na świecie (po lewej) i w Europie (po prawej) w 2022 r.(GCO 2022).....	28
Rys. 7. Standaryzowana względem wieku zapadalność na raka pęcherza moczowego na świecie w 2022 r. (GCO 2022).	29
Rys. 8. Standaryzowana względem wieku umieralność na raka pęcherza moczowego w 2022 r. (GCO 2022).	30
Rys. 9. Wiek chorych w momencie diagnozy raka pęcherza moczowego - procentowy udział poszczególnych grup wiekowych (NCI Facts).	30
Rys. 10. 5-letnia chorobowość związana z rakiem pęcherz moczowego na świecie (GCO 2022).	32
Rys. 11. Zachorowania na nowotwory w Polsce (kobiety i mężczyźni) w 2022 r. (GCO 2022).	32
Rys. 12. Zgony na nowotwory w Polsce (kobiety i mężczyźni) w 2022 r.(GCO 2022).	33
Rys. 13. Wskaźniki zapadalności i umieralności na raka pęcherza moczowego w Polsce i w Europie w 2022 r. (opracowanie własne na podstawie GCO 2022).....	34
Rys. 14. Liczba zachorowań na nowotwory dróg moczowych (C65, C66, C67, C68) w Polsce na przestrzeni lat (KRN Raporty).	35
Rys. 15. Liczba zgonów z powodu nowotworów dróg moczowych (C65, C66, C67, C68) w Polsce na przestrzeni lat (KRN Raporty).	36
Rys. 16. Struktura zachorowań (po lewo) i zgonów (po prawo) na nowotwory złośliwe u mężczyzn w Polsce w 2021 roku (Didkowska 2023).....	41
Rys. 17. Struktura zachorowań w podziale na stadium rozwoju nowotworu pęcherza wg województw w Polsce w 2012 r. (MPZ 2015).....	42
Rys. 18. Wskaźniki chorobowości raka pęcherza moczowego w Polsce i w Europie w 2022 r. (opracowanie własne na podstawie GCO 2022).....	43
Rys. 19. Jakość życia u pacjentów z rakiem pęcherza moczowego w porównaniu do populacji ogólnej (na podstawie Singer 2013).	46
Rys. 20. Jakość życia pacjentów z rakiem pęcherza moczowego w zależności od etapu choroby (Smith 2022).....	47

Rys. 21. Schemat postępowania w przypadku przerzutowego raka pęcherza moczowego na podstawie wytycznych EAU z 2024 r. (EAU MIBC 2024).	62
--	----

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).	8
Tab. 2. Raki urotelialne w podziale na ICD-10 - odsetek zachorowań w 2022 roku (KRN Raporty).	11
Tab. 3. Typy histologiczne nowotworów złośliwych pęcherza moczowego (Krzakowski 2006, PTOK 2013).	16
Tab. 4. Klasyfikacja patologiczna raka urotelialnego pęcherza moczowego - klasyfikacja guzów dróg moczowych według klasyfikacji WHO z 2016 r. (ESMO 2022).	16
Tab. 5. Klasyfikacja UICC TNM raka pęcherza moczowego z 2017 roku (ESMO 2022, EAU MIBC 2024, EAU NIMBC 2024).	17
Tab. 6. Stopnie zaawansowania klinicznego raka pęcherza moczowego według TNM (ACS 2024b).	18
Tab. 7. Klasyfikacja TNM raka cewki moczowej (EAU UC 2024).	19
Tab. 8. Klasyfikacja TNM raka urotelialnego górnych dróg moczowych (EAU UTUC 2024). .	20
Tab. 9. Standaryzowane współczynniki zapadalności i umieralności na raka pęcherza moczowego na świecie i w Europie wg płci (GCO 2022).	29
Tab. 10. Wskaźniki zachorowalności (na 100 000 osób) na raka pęcherza moczowego w podziale na płeć i pochodzenie etniczne (NCI Facts).	31
Tab. 11. Światowe i europejskie dane epidemiologiczne dotyczące 1-roczej, 3-letniej i 5-letniej chorobowości na raka pęcherza moczowego w 2022 r. (GCO 2022).	31
Tab. 12. Polskie dane epidemiologiczne dotyczące zapadalności i umieralności na raka pęcherza moczowego w 2022 r. (GCO 2022).	33
Tab. 13. Zachorowania i zgony na raka dróg moczowych (C65, C66, C67, C68) w Polsce w latach 1999-2022 (KRN Raporty).	34
Tab. 14. Dane epidemiologiczne w odniesieniu do zachorowań i zgonów na raka dróg moczowych (C65, C66, C67, C68) w Polsce w populacji mężczyzn w latach 2014-2022 (KRN Raporty).	37
Tab. 15. Dane epidemiologiczne w odniesieniu do zachorowań i zgonów na raka dróg moczowych (C65, C66, C67, C68) w Polsce w populacji kobiet w latach 2014-2022 (KRN Raporty).	39
Tab. 16. Polskie dane epidemiologiczne dotyczące 1-roczej, 3-letniej i 5-letniej chorobowości na raka pęcherza moczowego w 2022 r. (GCO 2022).	42
Tab. 17. Chorobowość 5-letnia i 10-letnia dla nowotworów dróg moczowych (ICD-10: C65, C66, C67, C68) w 2021 r. w Polsce (KRN Raporty).	43
Tab. 18. Obciążenie rakiem pęcherza moczowego w Polsce (dane na 2021 r.) (IHME 2021).	49
Tab. 19. Definicja kwalifikacji pacjentów do chemioterapii opartej na platynie w ramach pierwszej linii leczenia przerzutowego raka urotelialnego (EAU MIBC 2024).	56
Tab. 20. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego lub przerzutowego raka urotelialnego (głównie raka pęcherza moczowego).	66

Tab. 21. Oszacowania liczby chorych z rakiem pęcherza moczowego, rakiem miedniczki nerkowej i rakiem moczowodu (ICD-10: C65-68) w kolejnych latach w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2019.	69
Tab. 22. Odsetek chorych w IV stadium zaawansowania.	72
Tab. 23. Odsetek chorych w nawrotem/progresją po stadium I-III.	72
Tab. 24. Oszacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku - analiza podstawowa.	72
Tab. 25. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	74
Tab. 26. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.	75
Tab. 27. Działanie niepożądane niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią.	79
Tab. 28. Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia lub wymagające podania dużych dawek kortykosteroidów według schematu dawkowania (niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią).	81
Tab. 29. Wnioskowany sposób finansowania.	86
Tab. 30. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	86
Tab. 31. Cena leku Opdivo® - wariant bez RSS (Obwieszczenie MZ).	90
Tab. 32. Cena leku Opdivo® - wariant z RSS (dane Wnioskodawcy).	90
Tab. 33. Stanowiska AOTMiT dla terapii stosowanych w leczeniu raka urotelialnego.	94
Tab. 34. Stanowiska AOTMiT dla terapii stosowanych w leczeniu raka pęcherza moczowego.	99
Tab. 35. Rekomendacje refundacyjne dla niwolumabu w monoterapii w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego.	104
Tab. 36. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu - cisplatyna.	109
Tab. 37. Status rejestracyjny gemcytabiny.	110
Tab. 38. Działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych.	112
Tab. 39. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu - cisplatyna.	113
Tab. 40. Status rejestracyjny cisplatyny.	114
Tab. 41. Działania niepożądane (wg MedDRA) zgłaszane podczas badań klinicznych lub w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.	116
Tab. 42. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu - awelumab.	119
Tab. 43. Status rejestracyjny awelumabu.	120
Tab. 44. Działania niepożądane występujące u pacjentów leczonych awelumabem w monoterapii.	121
Tab. 45. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).	129
Tab. 46. Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu raka urotelialnego (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68) w ramach programów lekowych (Obwieszczenie MZ).	139

Tab. 47 Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu raka miedniczki nerkowej (C65), raka moczowodu (C66), raka pęcherza moczowego (C67) oraz raka innych i nieokreślonych narządów moczowych (Obwieszczenie MZ¹⁰)..... 140

Bibliografia

- ACS 2024a American Cancer Society. Bladder Cancer: Stages and Grades. <https://www.cancer.net/cancer-types/bladder-cancer/stages-and-grades> [dostęp: 26.08.2024 r.]
- ACS 2024b American Cancer Society. Bladder Cancer Stages. <https://www.cancer.org/cancer/bladder-cancer/detection-diagnosis-staging/staging.html> [dostęp: 26.08.2024 r.]
- ACS 2024c American Cancer Society. Bladder Cancer Signs and Symptoms. <https://www.cancer.org/cancer/bladder-cancer/detection-diagnosis-staging/signs-and-symptoms.html> [dostęp: 27.08.2024 r.]
- ACS 2024d American Cancer Society. Bladder Cancer Risk Factors. <https://www.cancer.org/cancer/bladder-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html> [dostęp: 27.08.2024 r.]
- Almås 2021 Almås, B., et al. Higher than expected and significantly increasing incidence of upper tract urothelial carcinoma. A population based study. *World J Urol*, 2021. 39: 3385-3391.
- Analiza ekonomiczna [redacted] Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego. Analiza ekonomiczna. Warszawa, 2024
- Analiza wpływu na budżet [redacted] Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego. Analiza wpływu na budżet. Warszawa, 2024.
- Andreassen 2016 Andreassen B.K., et al. Incidence and Survival of urothelial carcinoma of the urinary bladder in Norway 1981-2014. *BMC Cancer*. 2016; 16(1):799.
- AOTMiT 2016 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016
- AWA Bavencio 2021 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Bavencio (awelumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka urotelialnego awelumabem (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)”. Analiza weryfikacyjna, 2021. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/169/AWA/169_AW_A_Bavencio_OT.4231.58.2021_BIP.pdf [dostęp: 03.10.2024 r.]
- Bavencio ChPL Bavencio® (awelumab). Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/bavencio-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 12.08.2024 r.]
- Bilim 2022 Bilim, V., et al. Advanced Bladder Cancer: Changing the Treatment Landscape. *Journal of Personalized Medicine*, 2022, 12(10), 1745-1745.
- Cancer Research UK 2023 Cancer Research UK. (2023). Symptoms of metastatic bladder cancer. <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/bladder-cancer/metastatic/symptoms> [dostęp: 26.08.2024 r.]
- CEAR The Global Health Cost Effectiveness Analysis Registry. <http://ghcearegistry.org/orchard/the-daly> [dostęp: 12.08.2024 r.]
- Cisplatin-Ebewe ChPL Cisplatin-Ebewe (cisplatyna). Charakterystyka Produktu Leczniczego. <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/19540/characteristic> [dostęp: 13.08.2024 r.]
- Cosentino 2013 Cosentino, M., et al. Upper urinary tract urothelial cell carcinoma: location as a predictive factor for concomitant bladder carcinoma. *World J Urol*. 2013 Feb;31(1):141-5.

Degeorge 2017	Degeorge, K. C., Holt, H. R., Hodges, S. C. Bladder Cancer: Diagnosis and Treatment. In American Family Physician, 2017. 96(8). https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2017/1015/p507.html [dostęp: 26.08.2024 r.]
Didkowska 2021	Didkowska J., Wojciechowska U., Olasek P, Caetano dos Santos F., Michałek I. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2019 roku. Ministerstwo Zdrowia. Warszawa 2021. https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2022-05/Nowotwory_2019.pdf [dostęp: 12.08.2024 r.]
Didkowska 2023	Didkowska J., Wojciechowska U., Barańska K., Miklewska M., Michałek I., Olasek P., Nowotwory złośliwe w Polsce w 2021 roku. Ministerstwo Zdrowia. Warszawa 2023. https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2024-01/0_krn-2023-book-2024-01-22.pdf [dostęp: 12.08.2024 r.]
DNUR 2023	Ustawa z dnia 17 sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw. Dziennik Ustaw 2023 poz. 1938. https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20230001938/T/D20231938L.pdf [dostęp: 12.08.2024 r.]
Doshi 2020	Doshi, G. K., et al. Treatment Sequencing Patterns in Patients with Metastatic Urothelial Cancer Treated in the Community Practice Setting in the United States: SPEAR-Bladder (Study informing treatment Pathway dcision in bladder cAnceR). ClinicoEconomics and Outcomes Research, 2020; Volume 12, 645-656.
Drewa 2018	T. Drewa, K. Juszczak. Urologia. PZWL Wydawnictwo Lekarskie 2018.
EAU MIBC 2024	J.A. Witjes (Chair), et al., EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer 2024. https://uroweb.org/guidelines/muscle-invasive-and-metastatic-bladder-cancer [dostęp: 09.08.2024 r.]
EAU NMIBC 2024	P. Gontero (Chair), et al., EAU Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 I CIS) 2024. https://uroweb.org/guidelines/non-muscle-invasive-bladder-cancer [dostęp: 09.08.2024 r.]
EAU UC 2024	Y. Neuzillet, et al., EAU Guidelines on Primary Urethral Carcinoma 2024. https://uroweb.org/guidelines/primary-urethral-carcinoma [dostęp: 09.08.2024 r.]
EAU UTUC 2024	A. Masson-Lecomte, et al., EAU Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma. 2024. https://uroweb.org/guidelines/upper-urinary-tract-urothelial-cell-carcinoma [dostęp: 09.08.2024 r.]
Edmondson 2017	Edmondson, A. J., et al. The patients' experience of a bladder cancer diagnosis: a systematic review of the qualitative evidence. Journal of Cancer Survivorship, 2017, 11(4), 453-461.
EMA Wytyczne	European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf [dostęp: 09.08.2024 r.]
ESMO 2022	Powles T, Bellmunt J, Comperat E, De Santis M, Huddart R, Loriot Y, Necchi A, Valderrama BP, Ravaud A, Shariat SF, Szabados B, van der Heijden MS, Gillessen S; ESMO Guidelines Committee. Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022 Mar;33(3):244-258.
ESMO 2024	Powles T, Bellmunt J, Comperat E, De Santis M, Huddart R, Loriot Y, Necchi A, Valderrama BP, Ravaud A, Shariat SF, Szabados B, van der Heijden MS, Gillessen S; ESMO Guidelines Committee. ESMO Clinical Practice Guideline

	interim update on first-line therapy in advanced urothelial carcinoma. Ann Oncol. 2024 Jun;35(6):485-490.
FDA 2018	Food and Drug Administration. Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. December 2018. https://www.fda.gov/media/71195/download [dostęp 12.08.2024 r.]
G-BA 2024	Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin). https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1098/ n [dostęp: 12.08.2024 r.]
Galsky 2013	Galsky M.D. et al., Treatment patterns and outcomes in “real world” patients (pts) with metastatic urothelial cancer (UC). Journal of Clinical Oncology 2013; 31:15_suppl, 4525.
GCO 2022	Global Cancer Observatory (GCO). https://gco.iarc.fr/ [dostęp: 02.07.2024 r.]
Gemsol ChPL	Gemsol (gemcytabina). Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/24896/characteristic [dostęp: 13.08.2024 r.]
Green 2013	Green, D.A., et al. Urothelial carcinoma of the bladder and the upper tract: disparate twins. J Urol. 2013. J Urol. 2013 Apr;189(4):1214-21.
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. Rewizja dziesiąta. Tom I. Wydanie 2008. https://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf [dostęp: 6.08.2024 r.]
ICD-11	World Health Organization. International Classification of Diseases 11th Revision. https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/en [dostęp: 06.08.2024 r.]
IH 2019	Island Health. (2019). Getting Ready for and Recovering from Cystectomy Surgery. https://www.islandhealth.ca/sites/default/files/2019-03/getting-ready-recovering-cystectomy-surgery.pdf [dostęp: 27.08.2024 r.]
IHME 2021	Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Global Health Data Exchange. GBD Compare. https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/ [dostęp: 04.07.2024 r.]
IQWiG 2024	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). [A24-70] Nivolumab (nicht resezierbares oder metastasiertes Urothelkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. https://www.iqwig.de/download/a24-70_nivolumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf [dostęp: 06.12.2024 r.]
Kaufman 2009	Kaufman, D. S., Shipley, W. U., Feldman, A. S. Bladder cancer. The Lancet, 2009, 374(9685), 239-249.
Kim 2023	Kim, K. H., et al. Perioperative systemic therapy in muscle invasive bladder cancer: Current standard method, biomarkers and emerging strategies. Investigative and Clinical Urology, 2023, 64(3), 202-202.
Klasyfikacja TNM raka pęcherza moczowego	Klasyfikacja TNM raka pęcherza moczowego. http://eurologia.pl/g/143,klasyfikacja-tnm [dostęp: 12.08.2024 r.]
KRN PM	Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN). Nowotwór pęcherza moczowego. https://onkologia.org.pl/pl/nowotwor-pecherza-moczowego-czym-jest [dostęp: 01.07.2024 r.]
KRN CM	Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN). Nowotwór cewki moczowej. https://onkologia.org.pl/pl/nowotwor-cewki-moczowej-czym-jest [dostęp: 01.07.2024 r.]

KRN Raporty	Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN). Raporty. http://onkologia.org.pl/raporty/ [dostęp: 12.08.2024 r.]
Li 2010	Li, W.M., et al. Oncologic outcomes following three different approaches to the distal ureter and bladder cuff in nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinoma. <i>Eur Urol.</i> 2010 Jun;57(6):963-9.
Li 2023	Li H., et al., US real-world first-line (1L) treatment patterns and outcomes for patients with metastatic urothelial carcinoma (mUC) following maintenance avelumab approval. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2023 41:6 (483) Supplement.
Lin 2006	Lin, J., et al., Bladder cancer risk as modified by family history and smoking. <i>Cancer</i> , 2006. 107(4), 705-711.
Liu 2022	Liu, S., Chen, X., Lin, T. Emerging strategies for the improvement of chemotherapy in bladder cancer: Current knowledge and future perspectives. <i>Journal of advanced research</i> , 2022, 39, 187-202.
Lotan 2024	Lotan, Y., Choueiri, T. K. Clinical presentation, diagnosis, and staging of bladder cancer. UpToDate, 2024. Post TW (Ed), Wolters Kluwer. https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-diagnosis-and-staging-of-bladder-cancer#H20 [dostęp:27.08.2024 r.]
Ma 2020	Ma X. et al., Comparison of Population Characteristics in Real-World Clinical Oncology Databases in the US: Flatiron Health, SEER, and NPCR. <i>medRxiv</i> 2020.03.16.20037143.
Margulis 2009	Margulis, V., et al. Outcomes of radical nephroureterectomy: a series from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. <i>Cancer</i> . 2009 Mar 15;115(6):1224-33.
Martin 2018	Martin, C., et al. Familial Cancer Clustering in Urothelial Cancer: A Population-Based Case-Control Study. <i>JNCI J Natl Cancer Inst</i> , 2018, 110(5), 527-533.
Matsui 2005	Matsui, Y. et al. Risk factors for subsequent development of bladder cancer after primary transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. <i>Urology</i> , 2005, 65(2), 279-283.
MPZ 2015	Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski. 2015. https://basiw.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2019/06/MPZ_onkologia_Polska.pdf [dostęp: 26.08.2024 r.]
NCCN 2024	National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Bladder Cancer. Version 4.2024. https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1417 [dostęp: 12.08.2024 r.]
NCI 2022	National Cancer Institute (NCI). Cancer Staging. https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/staging [dostęp: 27.08.2024 r.]
NCI 2023	National Cancer Institute (NCI). Bladder Cancer 2023. https://www.cancer.gov/types/bladder [dostęp: 07.08.2024 r.]
NCI BC 2024	National Cancer Institute (NCI). Bladder Cancer Treatment 2024. https://www.cancer.gov/types/bladder/hp/bladder-treatment-pdq#_709_toc [dostęp: 07.08.2024 r.]
NCI Facts	National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Bladder Cancer. https://seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html [dostęp: 03.07.2024 r.]
NCI SEER	National Cancer Institute (NCI). Surveillance, Epidemiology and End Results Program. Urinary Bladder (Invasive & In Situ). https://seer.cancer.gov/statistics-network/ [dostęp: 27.08.2024 r.]

NIH 2023	NIH. Years of Life Lost Cancer Trends Progress Report. 2023. https://progressreport.cancer.gov/end/life_lost [dostęp: 27.08.2024 r.]
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-wrzesnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-pazdziernika-2024-r [dostęp: 23.10.2024 r.]
Opdivo ChPL	Opdivo® (niwolumab). Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 12.08.2024 r.]
Patel 2020	Patel, V., Oh, W., Galsky, M. D. Treatment of muscle-invasive and advanced bladder cancer in 2020. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2020, 70(5), 404-423.
Pham 2019	Pham, H., Torres, H., Sharma, P. Mental health implications in bladder cancer patients: A review. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations, 2019, 37(2), 97-107.
Plna 2001	Plna, K., Hemminki, K. Familial bladder cancer in the National Swedish Family Cancer Database. Journal of Urology, 2001, 166(6), 2129-2133.
PTOK 2013	Stelmach A., Potemski P., Nowotwory układu moczowo-płciowego. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. 2013. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_07_Nowotwory_ukladu_moczowo-plciowego_20130301.pdf [dostęp: 12.08.2024 r.]
PTOK/PTU 2022	Wysocki P. J., et al., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku pęcherza moczowego. Opracowane przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej i Polskie Towarzystwo Urologiczne. 2022. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_07_2_Zalecenia_postepowania_diagnostyczno-terapeutycznego_w_raku_pecherza_moczowego_20220303.pdf [dostęp: 12.08.2024 r.]
Raport refundacyjny	Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Raport refundacyjny. Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń-maj 2024 r. https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8658.html [dostęp: 13.08.2024 r.]
Raport RPM 2024	Raport. Rak pęcherza moczowego. Ścieżka pacjenta i algorytm postępowania terapeutycznego. Warszawa, 2024. https://www.mzdrowie.pl/medycyna/raport-optymalna-sciezka-diagnostyki-i-leczenia-pacjentow-z-rakiem-pecherza/ [dostęp: 07.10.2024 r.]
Rozporządzenie MZ 2023	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20230002345/O/D20232345.pdf [dostęp 12.08.2024 r.]

Samnani 2021	Samnani, S., et al. Trends over time in survival in patients with urothelial carcinoma in the real-world: A multicenter analysis. <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 2021, 39(6), 412.
Shariat 2011	Shariat, S.F., et al. Gender differences in radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. <i>World J Urol.</i> 2011 Aug;29(4):481-6.
Siegel 2023	Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. <i>Cancer Statistics, 2023.</i> <i>CA Cancer J Clin.</i> 2023 Jan;73(1):17-48.
Singer 2013	Singer, S., et al. Quality of life in patients with muscle invasive and non-muscle invasive bladder cancer. <i>Supportive Care in Cancer</i> , 2013, 21(5), 1383-1393.
Singla 2017	Singla, N., et al. A Multi-Institutional Comparison of Clinicopathological Characteristics and Oncologic Outcomes of Upper Tract Urothelial Carcinoma in China and the United States. <i>J Urol.</i> 2017 May;197(5):1208-1213.
Skrzypczyk 2012	Skrzypczyk M. A., et al., Rak pęcherza moczowego w Polsce. <i>Postępy Nauk Medycznych</i> , 2012, 4, 311-319.
SMC 2024	Scottish Medicine Consortium. Nivolumab (Opdivo®) in combination with cisplatin and gemcitabine for the first-line treatment of adult patients with unresectable or metastatic urothelial carcinoma. https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/nivolumab-opdivo-non-sub-smc2726/ [dostęp: 06.12.2024 r.]
Smith 2018	Smith, A. B., et al. Impact of bladder cancer on health-related quality of life. <i>BJU International</i> , 2018, 121(4), 549-557.
Smith 2022	Smith, A., et al. Quality of Life and Health State Utilities in Bladder Cancer. <i>Bladder Cancer</i> , 2022, 8(1), 55-70.
Soria 2017	Soria, F., et al. Epidemiology, diagnosis, preoperative evaluation and prognostic assessment of upper-tract urothelial carcinoma (UTUC). <i>World J Urol.</i> 2017 Mar;35(3):379-387.
Stein 2001	Stein J.P., Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. <i>J Clin Oncol.</i> 2001; 19(3): 666-75.
Szczeklik 2020	Interna Szczeklika 2020. Zespół red. P. Gajewski i in. <i>Medycyna Praktyczna</i> , Kraków 2020.
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696). https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20111220696/U/D20110696Lj.pdf [dostęp: 12.08.2024 r.]
van der Heijden 2023	van der Heijden, M. S., et al. Nivolumab plus Gemcitabine-Cisplatin in Advanced Urothelial Carcinoma. <i>The New England Journal of Medicine</i> , 2023, 389, 1778-1789.
Witjes 2022	Witjes, J. A., et al. Health-related Quality of Life with Adjuvant Nivolumab After Radical Resection for High-risk Muscle-invasive Urothelial Carcinoma: Results from the Phase 3 CheckMate 274 Trial. <i>European Urology Oncology</i> , 2022, 5(5), 553-563.
Wojciechowska 2022	Wojciechowska U., Barańska K., Michalek I., Olasek P., Miklewska M., Didkowska J. A., Nowotwory złośliwe w Polsce w 2020 roku. Ministerstwo Zdrowia. Warszawa 2022. https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2023-01/nowotwory_2020.pdf [dostęp: 12.08.2024 r.]