

Analiza Problemu Decyzyjnego

Padcev[®] (enfortumab wedotyny)

w skojarzeniu z pembrolizumabem, w pierwszej linii leczenia dorosłych
chorych na raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami

Wykonawca

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

Autorzy

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

Konflikt interesów

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

[REDACTED]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 31 marca 2025 r.

Spis treści

Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie	9
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	19
1 Cel opracowania.....	20
2 Opis problemu zdrowotnego.....	20
2.1 Rak urotelialny	20
2.2 Etiologia i patofizjologia.....	20
2.3 Obraz kliniczny, rozpoznanie i ocena zaawansowania	21
2.4 Przebieg naturalny i rokowanie	24
2.5 Epidemiologia	25
2.6 Obciążenie społeczne i ekonomiczne	30
2.7 Wpływ choroby na jakość życia	37
2.8 Leczenie nowotworu złośliwego pęcherza moczowego	38
2.8.1 Wytyczne kliniczne	41
2.8.2 Finansowanie leczenia.....	48
2.9 Niezaspokojone potrzeby zdrowotne (ang. <i>unmet needs</i>).....	50
3 Wybór populacji docelowej.....	52
4 Liczebność populacji docelowej	55
5 Opis ocenianej interwencji – enfortumab wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem	58
5.1 Charakterystyki produktów leczniczych.....	60
5.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji	80
6 Rekomendacji agencji HTA	81
6.1 Rekomendacje AOTMiT	81
6.2 Rekomendacje zagraniczne	81
7 Dobór komparatorów.....	84
8 Dobór punktów końcowych	86
9 Zakres analiz.....	89
9.1 Analiza kliniczna.....	89
9.2 Analiza ekonomiczna	91
9.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	92
10 Załączniki.....	94

10.1	Klasyfikacja ICD-10 i ICD-11 nowotworu złośliwego pęcherza moczowego	94
10.2	Klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych	
	96	
10.3	Wskazania rejestracyjne i refundacyjne klasycznych chemioterapeutyków stosowanych w leczeniu raka urotelialnego	98
10.4	Opis komparatora – chemioterapia standardowa	100
10.5	Leki refundowane w Polsce w leczeniu nowotworu złośliwego pęcherza moczowego	119
10.6	Aktualnie obowiązujący program lekowy	133
10.7	Wnioskowany program lekowy	139
10.8	Wkład autorów w opracowanie raportu	146
Spis Tabel		147
Spis Wykresów		149
Piśmiennictwo		150

Wykaz skrótów

aaMVAC	Schemat chemioterapii metotreksat, winblastyna, doksorubicyna, cisplatyna z zagęszczaniem dawki (<i>accelerated</i>)
ADC	Koniugaty przeciwciało-lek (z ang. <i>Antibody-Drug Conjugates</i>)
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
AWTTC	<i>All Wales Therapeutics and Toxicology Centre</i>
BIA	Analiza wpływu na budżet (z ang. <i>Budget Impact Analysis</i>)
BIP	Biuletyn Informacji Publicznej
BSC	Najlepsza opieka medyczna (z ang. <i>Best Supportive Care</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CDA-AMC	<i>Canada's Drug Agency</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CR	Całkowita odpowiedź na leczenie (z ang. <i>Complete Response</i>)
CTH	Chemioterapia
CUA/GUMOC	Kanadyjskie Towarzystwo Urologiczne i Kanadyjskie Stowarzyszenie Onkologów Medycznych ds. Nowotworów Układu Moczowo-Płciowego (<i>Canadian Urological Association / Genitourinary Medical Oncologists of Canada</i>)
DALY	Lata życia skorygowane niesprawnością (z ang. <i>Disability Adjusted Life-Years</i>)
ddGC	Schemat chemioterapii gemcytabina, cisplatyna z zagęszczeniem dawki (<i>dose-dense</i>)
ddMVAC	Schemat MVAC z intensyfikacją dawki (z ang. <i>Dose Dense</i>)
ddM-VAC	Schemat chemioterapii metotreksat, winblastyna, doksorubicyna, cisplatyna z zagęszczaniem dawki (<i>dose-dense</i>)
DoR	Czas trwania odpowiedzi (z ang. <i>Duration of Response</i>)
EAU	Europejskie Towarzystwo Urologiczne (<i>European Association of Urology</i>)
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	Europejska Agencja Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EORTC QLQ-C30	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>The European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i>)

EQ-5D-5L	<i>EuroQol 5 Dimensions 5 Levels</i>
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej (<i>European Society of Medical Oncology</i>)
EV+P	Enfortumab wedotyny stosowany w skojarzeniu z pembrolizumabem
FDA	<i>U.S. Food and Drug Administration</i>
FGFR	Receptory kinaz transbłonowych FGFR (z ang. <i>Fibroblast Growth Factor Receptors</i>)
G-BA	<i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i>
GC	Gemcytabina stosowana w skojarzeniu z cisplatyną
G-CSF	Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (z ang. <i>Granulocyte Colony-Stimulating Factor</i>)
GK	Gemcytabina stosowana w skojarzeniu z karboplatyną
GLOBOCAN	<i>Global Cancer Observatory</i>
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HD	W wysokiej dawce (z ang. <i>High Dose</i>)
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HTA	Ocena Technologii Medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (z ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICIs	Inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych (z ang. <i>Immune Checkpoint Inhibitors</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (z ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
la/mUC	Miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak urotelialny (z ang. <i>Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma</i>)
LoE	Jakość/poziom dowodów naukowych (z ang. <i>Level of Evidence</i>)
MIBC	Rak pęcherza moczowego naciekający mięśniówkę (z ang. <i>Muscle Invasive Bladder Cancer</i>)
MRI	Rezonans magnetyczny
mUC	Przerzutowy rak urotelialny (z ang. <i>Metastatic Urothelial Carcinoma</i>)
MVAC	Metotreksat, winblastyna, doksorubicyna, cisplatyna
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	Narodowa Sieć Kompleksowego Leczenia Raka (<i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>

NMIBC	Rak nienaciekający błonę mięśniową pęcherza moczowego (z ang. <i>Non-Muscle Invasive Bladder Cancer</i>)
OS	Przeżycie całkowite (z ang. <i>Overall Survival</i>)
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PD	Progresja choroby (z ang. <i>Progressive Disease</i>)
PD-1	Receptor programowanej śmierci 1 (z ang. <i>Programmed Death 1</i>)
PD-L1	Ligand receptora programowanej śmierci 1 (z ang. <i>Programmed Death Ligand 1</i>)
PFS	Przeżycie bez progresji choroby (z ang. <i>Progression Free Survival</i>)
PICOS	Schemat definiujący problem decyzyjny: populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, rodzaj badania (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i>)
PLND	Limfadenektomia miedniczna (z ang. <i>Pelvic Lymph Node Dissection</i>)
PR	Częściowa odpowiedź (z ang. <i>Partial Response</i>)
PROs	Wyniki oceniane z perspektywy pacjenta (z ang. <i>Patient-Reported Outcomes</i>)
PS	Stan sprawności (z ang. <i>Performance Status</i>)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PTU	Polskie Towarzystwo Urologiczne
QALY	Rok życia w pełnym zdrowiu / skorygowany jego jakością (z ang. <i>Quality-Adjusted Life Year</i>)
QoL	Jakość życia (z ang. <i>Quality of Life</i>)
r.ż.	Rok życia
RC	Radykalna cystektomia
RCT	Badanie kliniczne z losowym przydziałem do grup / z randomizacją (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
RTG	Rentgenogram
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
SD	Stabilizacja choroby (z ang. <i>Stable Disease</i>)
SD	Stabilizacja choroby (z ang. <i>Stable Disease</i>)
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results Program</i>
SEOM/SOGUG	Hiszpańskie Towarzystwo Onkologii Medycznej i Hiszpańska Grupa Onkologii Układu Moczowo-Płciowego (<i>Sociedad Española de Oncología Médica / Spanish Oncology Genitourinary Group</i>)
SITC	Towarzystwo Immunoterapii Nowotworów (<i>Society for Immunotherapy of Cancer</i>)
SIU-ICUD	Międzynarodowe Towarzystwo Urologiczne i Międzynarodowa Konsultacja ds. Chorób Urologicznych (<i>Société Internationale d'Urologie / International Consultation on Urologic Diseases</i>)

TAUS	USG przezpowłokowe (z ang. <i>Transabdominal Ultrasound</i>)
TMT	Leczenie trójmodalne (z ang. <i>Tri-Modality Therapy</i>)
TURT	Przezcewkowa radykalna elektroresekcja guza pęcherza (TURT, z ang. <i>Transurethral Resection of Tumor</i> ; TURBT, z ang. <i>Transurethral Resection of Bladder Tumor</i>)
TURBT	
UC	Rak urotelialny (ang. <i>Metastatic Urothelial Carcinoma</i> ; <i>Urothelial Cancer</i>)
UE	Unia Europejska
USG	Badanie ultrasonograficzne
UTUC	Rak urotelialny górnych dróg moczowych (ang. <i>Upper Urinary Tract Urothelial Cell Carcinoma</i>)
YLL	Utracone lata życia (z ang. <i>Years of Life Lost</i>)
ZLC	Zlecenie Ministra Zdrowia skierowane do AOTMiT, opublikowane w BIP AOTMiT

Streszczenie

Cel

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania enfortumabu wedotyny (produkt leczniczy Padcev) stosowanego w skojarzeniu z pembrolizumabem (produkt leczniczy Keytruda) w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami, w ramach programu lekowego.

Problem zdrowotny

Rak urotelialny (UC) to nowotwór wywodzący się z komórek nabłonka przejściowego, obejmujący lokalizacje takie jak pęcherz moczowy, moczowód, miedniczka nerkowa i cewka moczowa (ICD-10: C65-68, przy czym kod ICD-10 C67 [dla raka pęcherza moczowego] jest najczęściej stosowany w kontekście raka urotelialnego). W 90% przypadków dotyczy on pęcherza moczowego, podczas gdy UC w innych lokalizacjach występuje znacznie rzadziej – 8% dotyczy miedniczki nerkowej, a 2% moczowodu i cewki moczowej (Chłosta 2013, Książek 2022, Martin 2016, NCCN 4.2024).

Do rozwoju raka pęcherza przyczynia się wiele czynników, w tym palenie tytoniu oraz ekspozycja na toksyny środowiskowe lub narażenie na nie w trakcie pracy zawodowej, zaawansowany wiek oraz płeć męska (Halaseh 2022). Główną przyczyną rozwoju raka urotelialnego pęcherza moczowego jest ekspozycja na chemiczne kancerogeny, z czego najważniejszym czynnikiem

ryzyka jest palenie tytoniu. Narażenie zawodowe na chemiczne kancerogeny, szczególnie aminy aromatyczne, również zwiększa ryzyko zachorowania (Wysocki 2022). Nowotwór ten występuje zdecydowanie częściej wśród mężczyzn, co próbuje się wyjaśnić zwiększoną ekspozycją na kancerogeny z uwagi na wykonywaną pracę zawodową i większym odsetkiem palaczy w porównaniu z kobietami oraz różnicami w sposobie metabolizowania substancji kancerogennych wynikającymi z różnej ekspresji enzymów biorących udział w degradacji amin aromatycznych. Jedną z charakterystycznych cech raka pęcherza moczowego jest jego skłonność do występowania u osób starszych, co może wskazywać, że rozwój choroby trwa całe dekady od momentu kontaktu z toksynami, zanim dojdzie do przezwyciężenia systemów supresji nowotworowej (Halaseh 2022).

Ocenia się, że większość pacjentów z UC rozpoznawanych jest jako rak nienaciekający błonę mięśniową pęcherza moczowego (NMIBC) lub rak naciekający mięśniówkę (MIBC), odpowiednio około 70% i 20% pacjentów, a tylko około 10% pacjentów zgłasza się ze stadium przerzutowym (Kamat 2016, Ghatalia 2018).

Najczęstsze objawy raka pęcherza moczowego to masywny krwiomocz ze skrzepami, często o przerywanym charakterze, częstomocz, bolesne parcie na mocz oraz zatrzymanie moczu spowodowane skrzepami blokującymi odpływ z pęcherza. Naciekanie przez nowotwór ujścia moczowodu może prowadzić do jednostronnego wodonercza (Książek 2022). Często u pacjentów występuje również ból w dole pleców lub ból brzucha (Miñana 2014, Shah 2019). Ból ten niejednokrotnie wymaga stosowania leków opioidowych (Grewal 2021), co wiąże się z szeregiem działań niepożądanych (NCCN 1.2025a). Ponadto doświadczany ból obciąża nie tylko samych pacjentów, ale zaburza ich życie rodzinne i negatywnie wpływa na relacje towarzyskie

(Martin 2021). U pacjentów z chorobą przerzutową pojawiają się ponadto przewlekłe zmęczenie, utrata masy ciała i/lub utrata apetytu i nasilone dolegliwości bólowe (Perlis 2014, Renner 2023). Dolegliwości te wpływają także znacząco na pogorszenie jakości życia pacjentów. Jest to szczególnie zauważalne wśród pacjentów z rakiem pęcherza moczowego, gdzie osoby w stadium przerzutowym wykazują znacząco niższą jakość życia w porównaniu do chorych na NMIBC i MIBC. Spadek jakości życia jest także związany z narastającymi problemami dotyczącymi funkcji seksualnych oraz obawami o sytuację finansową (Cato 2021), co może prowadzić do nasilenia lęku i wystąpienia depresji (Schneidewind 2022).

Przeżycie pacjentów z rakiem pęcherza zależy od stopnia zaawansowania nowotworu, wieku i płci, a główną przyczyną zgonów z powodu raka urotelialnego jest przerzutowa postać choroby, dotycząca głównie płuc, wątroby lub kości. Chorobę przerzutową w regionalnych węzłach chłonnych w momencie diagnozy wykrywa się u 25-30% pacjentów z MIBC (di Martino 2016), natomiast przerzuty do mózgu są rzadko spotykane i dotyczą około 1-7% chorych z MIBC (Majcherczyk 2021). U około 20% pacjentów z NMIBC i MIBC dojdzie do progresji do mUC (Ghatalia 2018, Sylvester 2006), a około 50% pacjentów z MIBC ostatecznie rozwinie przerzuty odległe (Patel 2020).

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów, w Polsce w 2022 roku odnotowano 6 877 nowych przypadków tego raka, z czego większość u mężczyzn (KRN 2024). Jednocześnie w ostatnich dekadach obserwuje się stopniowy wzrost liczby zachorowań, co może być związane m.in. ze starzeniem się populacji i wskazywać na potencjalny dalszy wzrost liczby zachorowań (Daneshmand 2021). Nowotwór ten jest związany również bardzo niekorzystnym rokowaniem, co potwierdzają dane KRN i

GLOBOCAN – w 2022 r. z powodu tego nowotworu zmarło 3 927 osób (KRN 2024); a analizując śmiertelność na tle innych państw Unii Europejskiej Polska plasowała się na 1 miejscu (GLOBOCAN 2022).

Praktyka kliniczna

W przypadku pacjentów z rozsiałym rakiem pęcherza moczowego postępowanie mające na celu wydłużenie przeżycia uwzględnia zastosowanie terapii farmakologicznej lub znacznie rzadziej, stosowanej leczenia paliatywnym, radioterapii (Książek 2022, Wysocki 2022). Dostępne terapie systemowe w leczeniu mUC można podzielić na schematy chemioterapii oparte na platynie, inne schematy chemioterapii, przeciwciała skierowane przeciwko receptorom PD-1 lub PD-L1, inhibitory FGFR oraz koniugaty przeciwciała-lek.

Chemioterapia systemowa wiąże się jednak z dużą toksycznością i ryzykiem powikłań, takich jak dysfunkcja nerek czy neuropatia obwodowa. Z tego powodu znaczna część pacjentów nie otrzymuje tego typu leczenia, a liczba osób kwalifikujących się do kolejnych linii leczenia systematycznie maleje z każdą kolejną terapią (EPAR Padcev 2024).

Standardowym leczeniem pierwszego rzutu dla pacjentów kwalifikujących się do podania związków platyny (tj. m.in. o dobrym stanie sprawności, z dobrą czynnością nerek) jest chemioterapia skojarzona oparta na cisplatynie. Najczęściej stosowanymi schematami leczenia są gemcytabina/cisplatyna (GC) lub metotreksat/winblastyna/doksorubicyna i cisplatyna (MVAC) w standardowym dawkowaniu lub z wysokich dawkach (dd-MVAC/aa-MVAC), który jest bardziej agresywną formą leczenia mogącą poprawiać wyniki leczenia w porównaniu do MVAC, jednak związany jest z wyższą toksycznością.

W badaniach klinicznych terapia oparta na cisplatynie była związana z medianą całkowitego przeżycia (OS) wynoszącą 13-14 miesięcy, jednak w praktyce klinicznej jej zastosowanie wiąże się z kumulatywnymi toksycznościami, prowadzącymi do nefrotoksyczności, neuropatii i ototoksyczności, a także ostrymi działaniami toksycznymi ze strony układu pokarmowego i miedulosupresją (EPAR Padcev 2024). Ponadto istnieje szereg przeciwwskazań do zastosowania cisplatyny. Niemożność zastosowania cisplatyny definiuje się jako spełnienie co najmniej jednego z następujących kryteriów: poziom sprawności (PS) >1, współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR) ≤60 ml/min, audiometryczna utrata słuchu stopnia ≥2, neuropatia obwodowa i niewydolność serca klasy III według *New York Heart Association* (NYHA). Szacuje się, że taka sytuacja występuje u ponad 50% pacjentów z rakiem urotelialny pęcherza moczowego. Spośród schematów możliwych do zastosowania w tej grupie chorych standardem postępowania od wielu lat jest gemcytabina/karboplatyna (GK), jednak jak wykazano w badaniach klinicznych chemioterapia oparta na karboplatynie była związana z krótszą w porównaniu ze schematami z cisplatyną medianą OS, wynoszącą odpowiednio 9-11 vs. 13-14 miesięcy. Warto zauważyć, że również leczenie oparte na karboplatynie, może być trudne do tolerowania u niektórych pacjentów, gdyż działania niepożądane związane z tym schematem obejmują mato płytkowość z krwawieniem, niedokrwistość, leukopenię, neutropenię, gorączkę neutropeniczną, toksyczność nerek i zapalenie błon śluzowych (EPAR Padcev 2024). Spośród zarejestrowanych w Unii Europejskiej leków biologicznych, w 1. linii leczenia pacjentów niekwalifikujących się do stosowania cisplatyny można zastosować również inhibitory punktów kontrolnych PD-1/PD-L1 – pembrolizumab i atezolizumab jednak jedynie u pacjentów z ekspresją PD-1/PD-L1.

Standardem postępowania u chorych, u których nie doszło do progresji choroby po zastosowaniu w 1. linii leczenia chemioterapii jest leczenie podtrzymujące awelumabem (EPAR Padcev 2022, EPAR Padcev 2024). Jednak znaczny odsetek chorych doświadcza progresji po chemioterapii tym samym nie kwalifikując się do takiego postępowania. Inną opcją leczenia w 1. linii jest chemioimmunoterapia niwolumabem stosowanym w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną (EPAR Padcev 2024).

Średni czas przeżycia pacjentów otrzymujących jakiekolwiek leczenie pierwszej linii wynosi od 10,8 do 14,5 miesiąca (EPAR Padcev 2024), a po otrzymaniu terapii początkowej mniej niż 50% pacjentów z la/mUC otrzyma leczenie drugiej linii, przy czym zgon pacjenta jest często podawanym powodem, dla którego druga linia leczenia nie jest włączana (Morgans 2023).

Opisane powyżej aspekty wskazują, że rak urotelialny jest jednym z najpoważniejszych problemów zdrowotnych w zakresie chorób onkologicznych w Polsce, zwłaszcza u mężczyzn. Przemawiają za tym szczególnie dane epidemiologiczne, wskazujące na wysoką zachorowalność na ten nowotwór oraz najwyższą w skali Unii Europejskiej związaną z nim śmiertelność. Dodatkowo sytuację pogarsza, sygnalizowana przez ekspertów, niska świadomości społeczna choroby i czynników ryzyka jej rozwoju, opóźniające moment ich zgłoszenia się do lekarza i powodująca, że wielu chorych rozpoczyna leczenie w bardzo zaawansowanym stadium. Co istotne, w przypadku stadium przerzutowego odsetek 5-letnich przeżyć wynosi jedynie 5%. Na tak niekorzystne rokowanie u chorych na UC składa się ponadto stwierdzany u połowy z pacjentów brak możliwości zastosowania standardowego postępowania jakim jest chemioterapia z udziałem cisplatyny. W takiej sytuacji istnieje możliwość rozpoczęcia leczenia w schematach z karboplatyną, należy jednak podkreślić, że oba

schematy z udziałem pochodnych platyn wiążą się z krótkotrwałym wydłużeniem życia pacjentów a ich znaczna toksyczność może uniemożliwiać rozpoczęcie lub kontynuację leczenia.

Powyższe wskazuje na istnienie silnie niezaspokojonej potrzeby klinicznej w zakresie udostępnienia efektywnych metod leczenia chorych na miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak urotelialny już od pierwszej linii terapii. Sytuacja ta dotyczy zwłaszcza pacjentów, u których brak jest możliwości zastosowania CTH w schematach opartych na związkach platyny. Szczególnie istotne wydaje się udostępnianie terapii innowacyjnych, pozwalających na rozpoczęcie leczenia 1. linii z pominięciem chemioterapii.

Oceniana interwencja

Enfortumab wedotyny to koniugat przeciwciała-lek (ADC) ukierunkowany na nektynę-4, białko adhezyjne znajdujące się na powierzchni komórek raka urotelialnego (*ChPL Padcev 2024*). Zastosowanie skojarzenia enfortumabu wedotyny z pembrolizumabem umożliwia oddziaływanie na dwa, odmienne, cele: nektynę-4 oraz PD-1, co prowadzi do aktywacji komórek układu odpornościowego i zwiększonej aktywności przeciwnowotworowej (*Powles 2024a*). W badaniach klinicznych III fazy EV-302 (*KEY-NOTE-A39*) wykazano znamienne i klinicznie istotne wydłużenie przeżycia bez progresji choroby i przeżycia całkowitego u chorych na Ia/mUC po zastosowaniu skojarzenia enfortumabu wedotyny z pembrolizumabem. Co szczególnie istotne wyniki te były spójne w analizach podgrup, w tym w oparciu o możliwość zakwalifikowania pacjentów do leczenia cisplatyną, status ekspresji PD-(L)1, obecność lub brak przerzutów do wątroby (*Powles 2024a*) czy funkcjonowanie nerek (*Van Der Heijden 2024*). Zastosowanie ocenianego skojarzenia nie wpływało

również negatywnie na jakość życia chorych (*EPAR Padcev 2024*).

Wybór populacji docelowej

Na terenie Unii Europejskiej enfortumab wedotyny został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu 13 kwietnia 2022 r. do stosowania w monoterapii w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor receptora programowanej śmierci komórki 1 lub inhibitor ligandu programowanej śmierci komórki 1 (*ChPL Padcev 2024*, *KE Padcev 2022*).

26 sierpnia 2024 r. Komisja Europejska wydała decyzję o rozszerzeniu wskazań rejestracyjnych dla leku Padcev o możliwość jego zastosowania w skojarzeniu z pembrolizumabem w pierwszej linii leczenia raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów (*KE Padcev 2024*). Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym enfortumab wedotyny (Padcev) jest stosowany w skojarzeniu z pembrolizumabem w pierwszej linii leczenia raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy kwalifikują się do chemioterapii opartej na pochodnych platyn (*ChPL Padcev 2024*). Natomiast zapis ChPL leku Keytruda (pembrolizumab) wskazuje, że w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny jest on wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu pierwszego rzutu raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami (*ChPL Keytruda 2025*). Zgodnie z uzasadnieniem Komitetu CHMP jednym z kryteriów kwalifikacji do badania EV-302 (*KEY-NOTE-A39*) była co prawda możliwość zakwalifikowania pacjenta do leczenia CTH opartą na pochodnych platyny, jednak ostatecznie brzmienie wskazania dla skojarzenia enfortumabu wedotyny z pembrolizumabem obejmuje

pacjentów niezależnie od możliwości zastosowania u nich związków platyny, co jest wynikiem ekstrapolacji wyników tej próby na występującą niezwykle rzadko populację pacjentów niekwalifikujących się do podania pochodnych platyny. Jako, iż możliwość zastosowania związków platyny nie stanowiła czynnika wpływającego na efektywność leczenia skojarzeniem enfortumabem wedotyny z pembrolizumabem Komitet CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka związanego z zastosowaniem tej terapii pozostaje dodatni bez względu na możliwość zastosowania u chorych pochodnych platyny (EPAR Keytruda 2024).

Z uwagi na powyższe w przedkładanych analizach przyjęto, że rozpatrywane wskazanie refundacyjne dotyczy zastosowania skojarzenia enfortumabu wedotyny z pembrolizumabem w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami, bez względu na możliwość kwalifikacji do leczenia CTH opartą na pochodnych platyny. Populacja ujęta we wskazaniu refundacyjnym, uszczegółowiona we wnioskowanym programie lekowym odpowiada więc populacji dla której oceniane skojarzenie zostało zarejestrowane. Proponowane zapisy programu lekowego umożliwiają również włączenie pacjentów, u których zastosowano immunoterapię adiuwantową inhibitorem PD-1 lub PD-L1, o ile nawrót nowotworu nastąpił po okresie dłuższym niż 12 miesięcy od zakończenia adiuwantowej immunoterapii. Jest to zgodne z polskimi wytycznymi, które wskazują, że chorych nawrotem ≥ 6 miesięcy od zakończenia chemioterapii okołoperacyjnej albo ≥ 12 miesięcy od immunoterapii uzupełniającej należy traktować jak chorych uprzednio nieleczonych (Wysocki 2024).

Rozpoczęcie leczenia enfortumabem wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem, zgodnie z kryteriami wnioskowanego programu lekowego wymaga spełnienia kryteriów ogólnych

(wspólnych dla wszystkich substancji ujętych w programie) oraz kryteriów szczegółowych (właściwych dla ocenianego skojarzenia), wymienionych poniżej.

Kryteria ogólne:

- 1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie urotelialnego raka pęcherza moczowego lub miedniczki nerkowej lub cewki moczowej lub moczowodu lub gruczołu krokowego;
- 2) obecność zmian mierzalnych według kryteriów klasyfikacji RECIST 1.1 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.

Kryteria szczegółowe:

- 1) rak w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia;
- 2) brak wcześniejszego leczenia systemowego raka urotelialnego w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia;
- 3) wcześniejsze niestosowanie immunoterapii adiuwantowej inhibitorem PD-1 lub PD-L1 (nie dotyczy chorych z nawrotem nowotworu po okresie dłuższym niż 12 miesięcy od zakończenia adiuwantowej immunoterapii).

Dobór komparatorów

Rozpatrywane wskazanie dotyczy zastosowania skojarzenia enfortumabu wedotyny z pembrolizumabem w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami.

Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia raka urotelialnego, opracowane przez PTOK, ESMO, EAU oraz NCCN, opublikowane po rejestracji enfortumabu wedotyny w połączeniu z pembrolizumabem, wskazują, że w leczeniu tej grupy pacjentów preferowane jest zastosowanie ocenianej interwencji, niezależnie od możliwości zakwalifikowania ich do terapii chemioterapeutycznej opartej na związkach platyny. W przypadku braku dostępu do leczenia

enfortumabem wedotyny z pembrolizumabem, standardowo stosuje się CTH opartą na pochodnych platyny. Najczęściej stosowane schematy jeśli pacjent nie kwalifikuje się do podania cisplatyny obejmują gemcytabinę w skojarzeniu z cisplatyną (GC), lub karboplatiną (GK) (ESMO, PTOK/PTU, SITC, CUA/GUMOC, SEOM/SOGUG).

Polskie wytyczne kliniczne wyraźnie wskazują, że w 1. linii leczenia Ia/mUC preferowaną opcją jest skojarzenie enfortumabu wedotyny z pembrolizumabem. U chorych w dobrym stanie sprawności, bez objawów, można rozważyć chemioterapię gemcytabiną w skojarzeniu z cisplatyną (GC) lub karboplatiną (GK), z leczeniem podtrzymującym awelumabem, które są refundowane w Polsce (Wysocki 2024). Alternatywna opcja leczenia, jaką jest jednoczasowa chemioimmunoterapia, nie jest objęta refundacją w Polsce.

W przypadku braku dostępu do enfortumabu wedotyny, należy zastosować klasyczny schemat GC lub GK, jeśli występują przeciwwskazania do cisplatyny. Dlatego chemioterapia oparta na pochodnych platyny, czyli gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną lub karboplatiną, powinna być wskazana jako podstawowy komparator, z możliwością zastosowania leczenia podtrzymującego awelumabem.

U chorych w gorszym stanie sprawności (ECOG 2) z istotnymi współchorobowościami oraz u chorych ze złym stanem sprawności (ECOG ≥ 3) zaleca się jedynie najlepsze leczenie objawowe (PTOK/PTU).

Dla wnioskowanej populacji docelowej obejmującej i chorych w dobrym stanie sprawności (ECOG 0-1) którzy mogą otrzymywać enfortumab wedotyny w skojarzeniu z immunoterapią (pembrolizumabem), jako komparator należy wskazać optymalne postępowanie w polskich warunkach tj. zastosowanie **skojarzenia gemcytabiny z pochodną platyny taką jak cisplatyna**

lub karboplatyna. Dodatkowo u pacjentów bez progresji po chemioterapii można rozważyć leczenie podtrzymujące awelumabem. Takie podejście jest zgodne z wytycznymi klinicznymi, objęte refundacją i stanowi powszechną praktykę kliniczną.

Zakres analiz

Analiza kliniczna

Analiza kliniczna zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (AOTMiT 2016), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 24/10/2023) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.5 (Higgins 2024).

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

- **Populacja (P, z ang. *population*):**
 - wiek 18 lat i powyżej
 - stan sprawności 0-1 według kryteriów ECOG
- histologiczne rozpoznanie urotelialnego raka pęcherza moczowego lub miedniczki nerkowej lub cewki moczowej lub moczowodu
- rak w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia
- brak wcześniejszego leczenia systemowego raka urotelialnego w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia
- brak wcześniejszej immunoterapii adiuwantowej inhibitorem PD-1 lub PD-L1 (z wyjątkiem chorych z nawrotem nowotworu po okresie dłuższym niż 12 miesięcy od zakończenia adiuwantowej immunoterapii)
- obecność zmian mierzalnych według kryteriów klasyfikacji RECIST 1.1 przed otrzymaniem chemioterapii paliatywnej
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*)** – enfortumab wedotyny, stosowane zgodnie z aktualnymi charakterystykami produktów leczniczych Padcev® i Keytruda®
- **Komparatory (C, z ang. *comparison*)** – standardowa chemioterapia 1. linii leczenia nieresekcyjnego/przerzutowego raka urotelialnego (CTH), tj.: u pacjentów kwalifikujących się do leczenia cisplatyną: gemcytabina + cisplatyna (GemCis); u pacjentów nie kwalifikujących się do leczenia cisplatyną: gemcytabina + karboplatyna (GemCarbo) – z możliwością zastosowania leczenia podtrzymującego awelumabem w przypadku braku progresji po podaniu CTH
- **Punkty końcowe (O, z ang. *outcomes*):**
 - skuteczność: przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby

(PFS), odpowiedź na leczenie (ORR), czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR), kontrola choroby (DCR), jakość życia i inne PROs

- bezpieczeństwo
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *study design*):**
 - badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (kliniczne – w tym pragmatyczne i postmarketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo

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

Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Padcev stosowanego w skojarzeniu z produktem leczniczym Keytruda w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy

ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 24/10/2023).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Padcev stosowanego w skojarzeniu z produktem leczniczym Keytruda w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 24/10/2023). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r.

„w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 24/10/2023) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

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

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu Padcev stosowanego w skojarzeniu z produktem leczniczym Keytruda. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy

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

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

obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

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

**ANALIZA
PROBLEMU
DECYZYJNEGO**

AE

1 Cel opracowania

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania enfortumabu wedotyny (produkt leczniczy Padcev) stosowanego w skojarzeniu z pembrolizumabem (produkt leczniczy Keytruda) w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami, w ramach proponowanego programu lekowego.

2 Opis problemu zdrowotnego

2.1 Rak urotelialny

Rak urotelialny (UC, z ang. *urothelial cancer*) to nowotwór wywodzący się z nabłonka przejściowego, obejmujący takie obszary jak pęcherz moczowy, moczowody, miedniczka nerkowa i cewka moczowa (ICD-10: C65-68). Około 90% przypadków UC dotyczy złośliwego nowotworu pęcherza moczowego (Chłosta 2013, Książek 2022, Martin 2016, NCCN 4.2024). Inne lokalizacje raka urotelialnego są znacznie rzadsze – w około 8% przypadków nowotwór dotyczy miedniczki nerkowej, a w 2% moczowodu i cewki moczowej (Martin 2016, NCCN 4.2024).

Ze względu na przewagę występowania raka urotelialnego w pęcherzu moczowym, dokument ten koncentruje się głównie na jego klinicznych, epidemiologicznych i terapeutycznych aspektach. Podejście to jest zgodne z wcześniejszymi wytycznymi ekspertów Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 111/2019, AOTMiT 14/2018, AOTMiT 169/2021).

Nowotwór złośliwy pęcherza moczowego w Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 oznaczony jest kodem C67. W zaktualizowanej wersji ICD-11 nowotwór ten otrzymał oznaczenie 2C94 (ICD-10 2019, ICD-11 2024). Szczegółowy podział nowotworu złośliwego pęcherza moczowego wg klasyfikacji ICD-10 i ICD-11 zamieszczono w załączniku 10.1.

2.2 Etiologia i patofizjologia

Do rozwoju raka pęcherza przyczynia się wiele czynników, w tym palenie tytoniu oraz ekspozycja na toksyny środowiskowe lub narażenie na nie w trakcie pracy zawodowej, zaawansowany wiek oraz płeć męska (Halaseh 2022).

Główną przyczyną jest ekspozycja na chemiczne kancerogeny, z paleniem tytoniu jako najważniejszym czynnikiem ryzyka. Szacuje się, że palenie odpowiada za 50-65% przypadków u mężczyzn i 20-30% u kobiet. Względne ryzyko zachorowania na raka urotelialnego wśród palaczy wynosi 2,58, przy czym dla aktywnych palaczy ryzyko to wynosi 3,47, a dla byłych palaczy 2,04. Ryzyko to zależy od liczby wypalanych papierosów oraz czasu, jaki upłynął od rzucenia palenia. Bierne palenie, zwłaszcza w dzieciństwie, może zwiększyć ryzyko zachorowania trzykrotnie, a w dorosłości dwukrotnie. Całkowite narażenie na dym tytoniowy w ciągu życia może podnieść ryzyko rozwoju raka urotelialnego ponad pięciokrotnie (Wysocki 2022).

Innym czynnikiem ryzyka jest zawodowa ekspozycja na chemiczne kancerogeny, szczególnie aminy aromatyczne, które odpowiadają za około 20% przypadków raka urotelialnego pęcherza moczowego. Ryzyko zachorowania wzrasta także u osób stosujących leki takie jak cyklofosfamid czy fenacetyna, oraz u tych, którzy spożywają wodę zanieczyszczoną pestycydami lub arsenem (Wysocki 2022).

Nowotwór ten występuje zdecydowanie częściej wśród mężczyzn, co próbuje się wyjaśnić zwiększoną ekspozycją na kancerogeny z uwagi na wykonywaną pracę zawodową i większym odsetkiem palaczy w porównaniu z kobietami oraz różnicami w sposobie metabolizowania substancji kancerogennych wynikającymi z różnej ekspresji enzymów biorących udział w degradacji amin aromatycznych i detoksykacji (Halaseh 2022).

Jedną z charakterystycznych cech raka pęcherza moczowego jest jego skłonność do występowania u osób starszych, co może wskazywać, że rozwój choroby trwa całe dekady od momentu kontaktu z toksynami, zanim dojdzie do przezwyciężenia systemów supresji nowotworowej (Halaseh 2022).

Predyspozycje genetyczne również odgrywają rolę w zwiększonym ryzyku raka urotelialnego. Rak urotelialny górnych dróg moczowych często występuje w przebiegu zespołu Lyncha, a rak pęcherza moczowego może być związany z polimorfizmami genów odpowiedzialnych za metabolizm ksenobiotyków, takich jak *NAT2* czy *GSTM1* (Wysocki 2022).

2.3 Obraz kliniczny, rozpoznanie i ocena zaawansowania

Najczęstsze objawy zaawansowanego raka pęcherza moczowego to masywny krwimocz ze skrzepami, często o przerywanym charakterze, częstomocz, bolesne parcie na mocz oraz zatrzymanie moczu spowodowane skrzepami blokującymi odpływ z pęcherza. Naciekanie przez nowotwór ujścia moczowodu może prowadzić do jednostronnego wodonercza (Książek 2022). Często u pacjentów występuje również ból w dole pleców lub ból brzucha (Miñana 2014, Shah 2019). U pacjentów z chorobą przerzutową

pojawiają się ponadto przewlekłe zmęczenie, utrata masy ciała i/lub utrata apetytu i nasilone dolegliwości bólowe (*Perlis 2014, Renner 2023*).

Podstawowym, powszechnie dostępnym badaniem stosowanym w diagnostyce nowotworów dróg moczowych jest badanie ogólne moczu, które pozwala na wykrycie krwinkomoczu oraz ocenę nasilenia krwimoczu. Dodatkowo, wykonuje się badanie bakteriologiczne moczu, które jest kluczowe w diagnostyce przy objawach dyzurycznych (zespole objawów związanych z zaburzeniami oddawania moczu). Jałowy wynik posiewu stanowi bezwzględne wskazanie do dalszej diagnostyki pod kątem nowotworów, jednak obecność infekcji nie wyklucza możliwości współistnienia raka dróg moczowych (*Wysocki 2022*).

W diagnostyce i przed rozpoczęciem leczenia raka urotelialnego konieczne jest przeprowadzenie podstawowych badań laboratoryjnych krwi, takich jak morfologia, ocena wydolności wątroby i nerek, oraz oznaczenie poziomu elektrolitów. Choć te parametry nie są specyficzne dla raka urotelialnego, ich zaburzenia mogą współistnieć z chorobą nowotworową i wpływać na planowanie leczenia (*Wysocki 2022*).

Aby ocenić stopień zaawansowania choroby, stosuje się badanie rezonansem magnetycznym (MRI) (*Witjes 2021*) lub tomografię komputerową (TK) jamy brzusznej i miednicy, które umożliwiają ocenę węzłów chłonnych miednicy, okołoaortalnych oraz przerzutów odległych (*Książek 2022*). Wskazuje się, że badanie MRI ma lepsze właściwości diagnostyczne i jest najdokładniejszą metodą oceny zaawansowania choroby (*Wysocki 2022, van der Heijden 2025a*).

Do badań pomocniczych zalecanych u pacjentów z podejrzeniem raka pęcherza moczowego należą badania laboratoryjne krwi, badanie ogólne moczu, RTG klatki piersiowej, USG przezpówłokowe (TAUS) jamy brzusznej i narządów moczowych, a także urografia (*Książek 2022*).

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

Tabela 1. Klasyfikacja TNM raka pęcherza moczowego (*Książek 2022, Wysocki 2022*).

TNM	Rozpoznanie
T ₁ guz	TX
	T0
	brak możliwości oceny zaawansowania
	nie stwierdza się guza pierwotnego

TNM	Rozpoznanie	
Ta	nieinwazyjny rak brodawczakowaty, polipowaty lub brodawkowaty	
Tis	rak <i>in situ</i>	
T1	guz naciekający podnabłonkową tkankę łączną	
T2	guz naciekający: ciało gąbczaste i/lub prostatę i/lub mięsień okołocewkowy	
T3	guz naciekający: ciała jamiste i/lub przekraczający torebkę stercza, przednią powierzchnię pochwy, szyję pęcherza moczowego (przez ciągłość z gruczołu krokowego)	
T4	guz nacieka inne organy sąsiadujące (pęcherz moczowy)	
N – węzły chłonne	NX	brak możliwości oceny regionalnych węzłów chłonnych
	N0	bez przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych
	N1	przerzut do pojedynczego węzła chłonnego
	N2	przerzuty do licznych węzłów chłonnych
	N3	przerzuty w węzłach chłonnych zlokalizowanych wzdłuż tętnicy biodrowej wspólnej
M – przerzuty odległe	M0	brak przerzutów odległych
	M1	obecność przerzutów odległych
	M1a	przerzuty odległe do pozaregionalnych węzłów chłonnych
	M1b	przerzuty odległe do innych narządów

Histologiczna klasyfikacja nowotworów pęcherza moczowego pozwala na wyodrębnienie typowych nowotworów wywodzących się z nabłonka dróg moczowych, czyli nowotworów urotelialnych. Wśród nich wyróżnia się:

- Zmiany łagodne:
 - brodawczak urotelialny,
 - brodawczak urotelialny odwrócony,
- Nowotwory złośliwe nienaciekające, obejmujące raka *in situ* oraz nienaciekające nowotwory brodawkowe:
 - brodawkowaty nowotwór urotelialny o niskim potencjale złośliwym,
 - rak brodawkowaty o niskim stopniu złośliwości histologicznej (o wysokim stopniu zróżnicowania, „*low grade*”),
 - rak brodawkowaty o wysokim stopniu złośliwości histologicznej (o niskim stopniu zróżnicowania, „*high grade*”),
- Rak urotelialny naciekający, który może mieć:
 - niski stopień złośliwości histologicznej (wysoki stopień zróżnicowania, „*low grade*”),
 - wysoki stopień złośliwości histologicznej (niski stopień zróżnicowania, „*high grade*”) (Wysocki 2022).

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

Raki niskiego stopnia złośliwości (*low grade*) charakteryzują się mniejszym nasileniem atypii, która zazwyczaj ma charakter ogniskowy i wykazuje uporządkowaną architekturę. W przeciwieństwie do tego, w rakach wysokiego stopnia złośliwości (*high grade*) struktura nabłonka jest chaotyczna i mniej zorganizowana (Wysocki 2022).

Miejscowo zaawansowany, nieoperacyjny guz pęcherza moczowego dotyczy rozpoznania co najmniej T4b (van der Heijden 2025a). W tabeli poniżej przedstawiono stopnie zaawansowania raka pęcherza moczowego.

Tabela 2. Klasyfikacja klinicznego zaawansowania raka pęcherza moczowego według TNM (Magi-Galluzzi 2019).

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

2.4 Przebieg naturalny i rokowanie

Ocenia się, że większość pacjentów z UC rozpoznawanych jest jako NMIBC lub rak naciekający mięśniówkę (MIBC, z ang. *muscle invasive bladder cancer*), odpowiednio około 70% i 20-25% pacjentów. Natomiast tylko około 5-10% pacjentów zgłasza się ze stadium przerzutowym (Chen 2020, Kamat 2016, Ghatalia 2018, Stecca 2021).

Na ogół pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym (la/mUC) mają złe rokowania (Morgans 2023). Najważniejszymi czynnikami prognostycznymi u pacjentów z MIBC po

radikalnej cystektomii (RC) z limfadenektomią miedniczą są: zaawansowanie guza pierwotnego, stan węzłów chłonnych oraz obecność nacieków w naczyniach krwionośnych i/lub limfatycznych. Guzy w okolicy szyi pęcherza lub jego trójkąta wiążą się z wyższym ryzykiem przerzutów do węzłów chłonnych oraz niższymi wskaźnikami przeżycia. Gęstość zajęcia węzłów chłonnych, tj. stosunek dodatnich węzłów do liczby usuniętych, jest niezależnym czynnikiem wpływającym na przeżycie pacjentów (Wysocki 2022). Chorobę przerzutową w regionalnych węzłach chłonnych w momencie diagnozy wykrywa się u 25-30% pacjentów z MIBC (di Martino 2016), natomiast przerzuty do mózgu są rzadko spotykane i dotyczą około 1-7% chorych z MIBC (Majcherczyk 2021).

U około 20% pacjentów z NMIBC i MIBC dojdzie do progresji do mUC (Ghatalia 2018, Sylvester 2006), a około 50% pacjentów z MIBC ostatecznie rozwinie przerzuty odległe (Patel 2020). Częstość stwierdzenia przerzutów raka urotelialnego do węzłów chłonnych miednicy waha się od mniej niż 5% dla stadium pT1 do ponad 50% dla pT4 (Wysocki 2022). Wznowa raka w obrębie miednicy po RC występuje u 7-12% pacjentów, a rak w górnych drogach moczowych po RC rozwija się u 2,4-17% pacjentów (Wysocki 2022).

Główną przyczyną zgonów z powodu raka urotelialnego po RC jest przerzutowa postać choroby, dotycząca głównie płuc, wątroby lub kości. Większość przerzutów diagnozuje się w ciągu 2 lat od operacji, choć mogą pojawić się później. 5-letnie i 10-letnie przeżycie specyficzne dla raka po RC wynosi odpowiednio 60-70% oraz 40-60% (Wysocki 2022). Zgodnie z danymi GLOBOCAN za 2022 r. standaryzowany populacją światową współczynnik śmiertelności z powodu raka pęcherza moczowego w Polsce wynosił 5,0/100 000 osób (GLOBOCAN 2022).

2.5 Epidemiologia

Rak urotelialny

Rak urotelialny (UC) to nowotwór wywodzący się z komórek nabłonka przejściowego obejmujący różne lokalizacje. Szacuje się, że 90% przypadków raka urotelialnego to nowotwór złośliwy pęcherza moczowego (Chłosta 2013, Książek 2022, NCCN 4.2024). UC w pozostałych lokalizacjach stwierdzany jest znacząco rzadziej – szacunkowo 8% obejmuje miedniczkę nerkową, a 2% moczowód i cewkę moczową (NCCN 4.2024). W oparciu o badania Eylert 2013, Bhatt 2012 oszacowano, że w Wielkiej Brytanii wśród wszystkich przypadków raka urotelialnego, lokalizacje inne, niż pęcherz moczowy stanowią 8,9%.

Roczna zapadalność na raka urotelialnego górnych dróg moczowych (UTUC; ang. *upper urinary tract urothelial cell carcinoma*), obejmującego układ kielichowo-miedniczkowy oraz moczowód, w krajach Europy zachodniej szacowana jest na 2: 100 000 osób (Masson-Lecomte 2025).

Nowotwór złośliwy pęcherza moczowego – świat

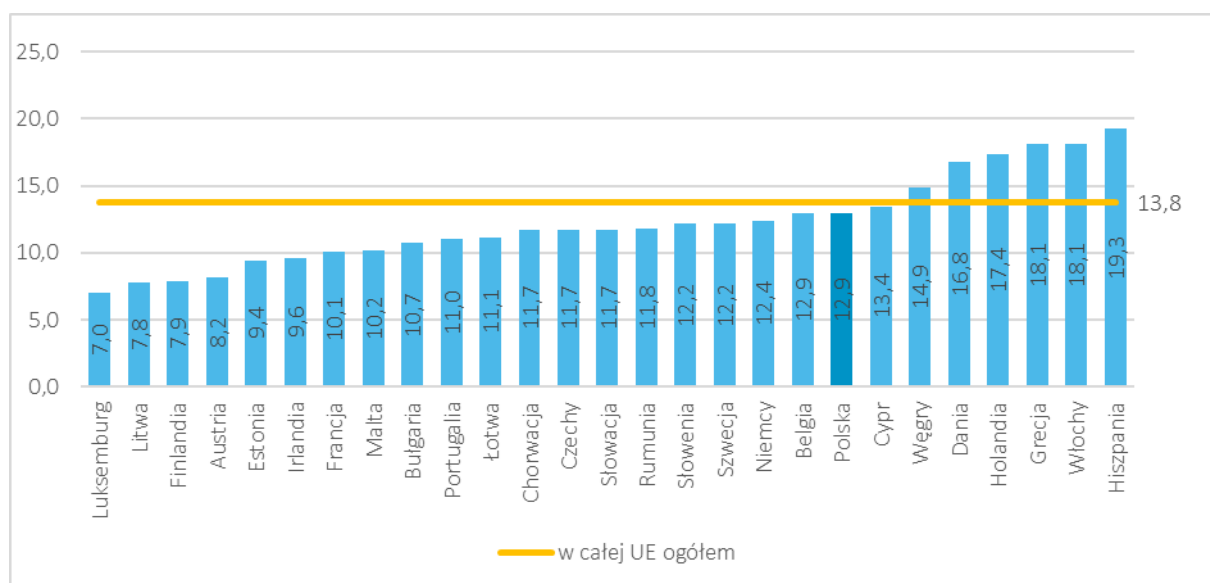
Nowotwór złośliwy pęcherza moczowego jest siódmym najczęściej diagnozowanym nowotworem na świecie wśród mężczyzn oraz dziesiątym, gdy uwzględnimy obie płci. Standaryzowany do wieku współczynnik zapadalności na ten nowotwór dla populacji światowej wynosi 9,5:100 000 osób dla mężczyzn i 2,4:100 000 osób dla kobiet. Standaryzowany do wieku współczynnik umieralności wynosi 3,3:100 000 osób dla mężczyzn i 0,86:100 000 osób dla kobiet (*van der Heijden 2025a*). Zgodnie z opracowaniem *Global Burden of Diseases, Injuries and Risk Factors* (GBD) w 2019 r. standaryzowany do wieku współczynnik zapadalności na nowotwór złośliwy pęcherza moczowego był najwyższy w Europie Zachodniej 14,9:100 000 osób, Europie Środkowej 12,6:100 000 osób i Afryce Północnej i na Bliskim Wschodzie 9,6:100 000 osób. Najniższe wskaźniki odnotowano w Azji Południowej (2,4:100 000 osób) i Oceanii (2,5:100 000 osób). Podobnie, standaryzowany do wieku współczynnik umieralności był najwyższy w rejonie Europy Środkowej (5,3:100 000 osób), Europy Zachodniej (4,8:100 000 osób) i Afryce Północnej i na Bliskim Wschodzie (4,1:100 000 osób), podczas gdy najniższe wartości odnotowano w rejonie środkowym Ameryki Łacińskiej (1,5: 100 000 osób) czy Południowo-Wschodniej Azji (1,8:100 000 osób) (*Safiri 2021*).

W Stanach Zjednoczonych rak pęcherza moczowego stanowi szósty najczęściej diagnozowany nowotwór. W 2022 r. stwierdzono 81 180 nowych przypadków (61 700 u mężczyzn i 19 480 u kobiet) urotelialnego raka pęcherza moczowego. W tym samym roku odnotowano 17 100 zgonów (12 120 u mężczyzn i 4 980 u kobiet) z powodu tego nowotworu. Rak pęcherza moczowego występuje przede wszystkim wśród ludzi starszych – mediana wieku zachorowania według bazy *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program* (SEER) to 73. rok życia (*NCCN 4.2024, Wysocki 2022*). Aż 98% przypadków tego nowotworu występuje po 45. roku życia (*Wysocki 2022*).

Nowotwór złośliwy pęcherza moczowego – Europa

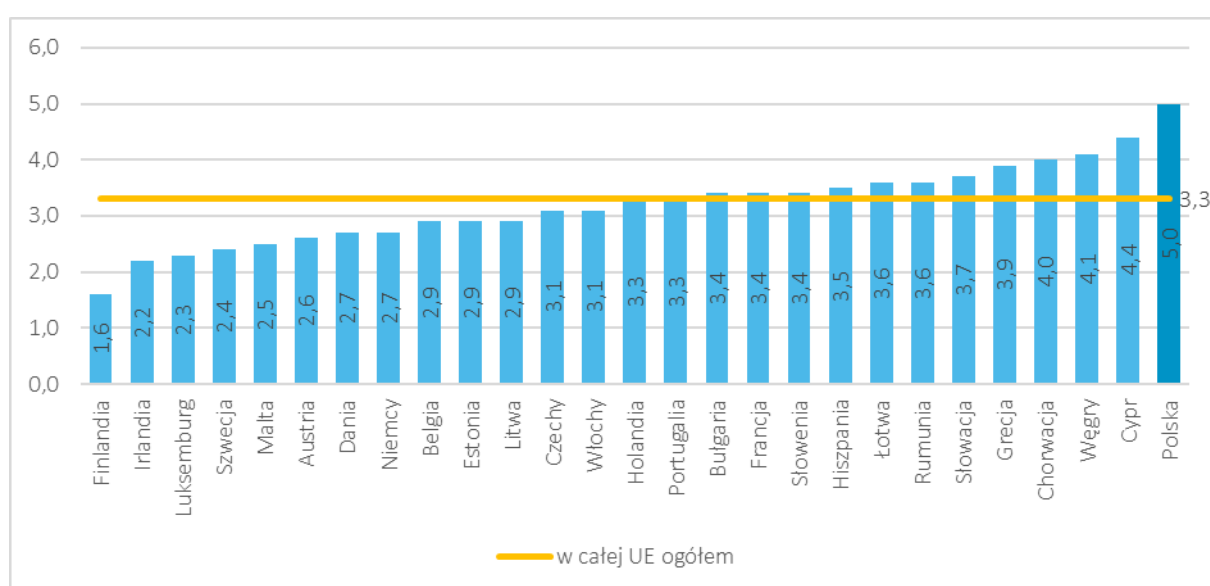
W 2020 r. standaryzowany do wieku współczynnik zapadalności na nowotwór złośliwy pęcherza moczowego dla populacji krajów Unii Europejskiej (UE) wynosił 20:100 000 osób dla mężczyzn i 4,6:100 000 osób dla kobiet (*van der Heijden 2025a*). W kolejnych latach odnotowano wzrost tego wskaźnika – wg danych GLOBOCAN w 2022 r. wynosił on 23,2:100 000 osób dla mężczyzn i 5,9:100 000 osób dla kobiet (13,8:100 000 osób ogółem). Najwyższe wartości, biorąc pod uwagę obie płcie, odnotowano w Hiszpanii (19,3:100 000 osób), a najniższe w Luksemburgu (7,0:100 000 osób). Spośród wszystkich państw UE Polska plasowała się na 8 miejscu pod względem liczby zachorowań na raka pęcherza moczowego (*GLOBOCAN 2022*), co zobrazowano na wykresie poniżej.

Wykres 1. Zapadalność/100 000 osób na nowotwór złośliwy pęcherza moczowego w populacji krajów Unii Europejskiej (GLOBOCAN 2022).



Zgodnie z danymi GLOBOCAN za 2022 r. śmiertelność z powodu nowotworu złośliwego pęcherza moczowego w populacji krajów Unii Europejskiej wynosiła 5,8:100 000 osób wśród mężczyzn i 1,4:100 000 osób wśród kobiet (3,3:100 000 osób ogółem). Najwyższe wartości, biorąc pod uwagę obie płcie, odnotowano w Polsce (5,0:100 000 osób), a najniższe w Finlandii (1,6:100 000 osób) (GLOBOCAN 2022), co przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 2. Śmiertelność /100 000 osób z powodu nowotworu złośliwego pęcherza moczowego w populacji krajów Unii Europejskiej (GLOBOCAN 2022).

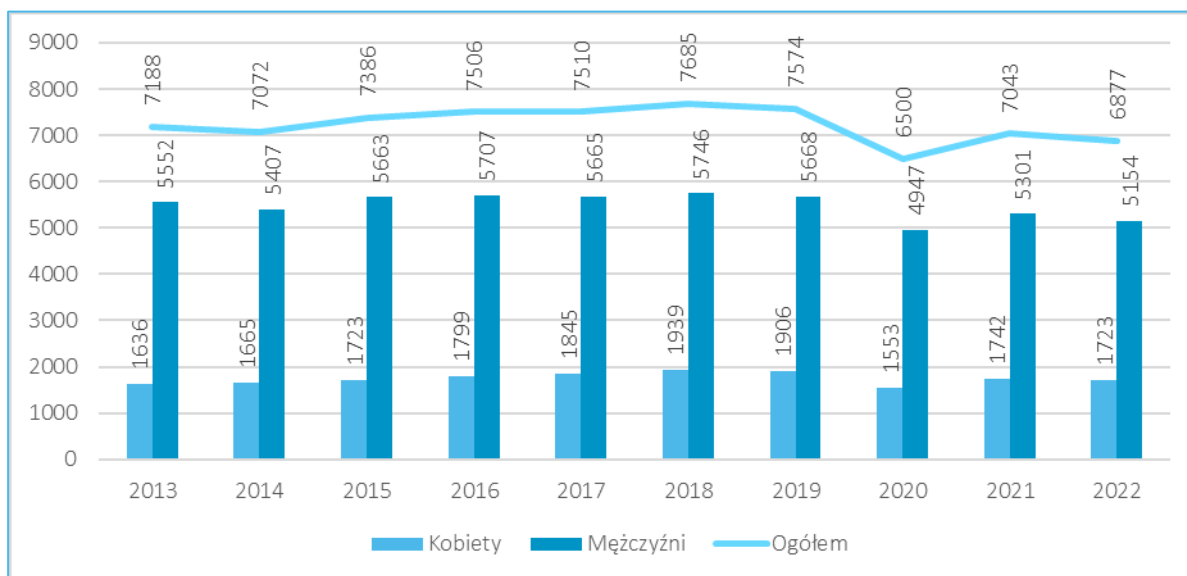


Nowotwór złośliwy pęcherza moczowego – Polska

Według danych epidemiologicznych rak pęcherza moczowego zajmuje czwarte miejsce pod względem częstości występowania spośród nowotworów układu moczowo-płciowego u mężczyzn (KRN 2024). W ostatnich dekadach obserwuje się stopniowy wzrost liczby zachorowań, co może być związane ze starzeniem się populacji oraz lepszym wykrywaniem choroby. Rak urotelialny jest prawie trzy razy częstszy wśród mężczyzn niż wśród kobiet (Daneshmand 2021) – różnica ta może być rezultatem narażenia na czynniki ryzyka, takie jak palenie papierosów czy kontakt z substancjami chemicznymi w środowisku zawodowym, a także być związana z gospodarką hormonalną (Halaseh 2022). Zgodnie z raportem opublikowanym przez AOTMiT dotyczącym kompleksowej opieki nad pacjentem z rakiem pęcherza, największa zachorowalność obserwowana jest w grupie wiekowej 80-84 lata (AOTMiT 089/2018).

Zgodnie z danymi raportowanymi w Krajowym Rejestrze Nowotworów w Polsce w 2022 r. standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosił dla tej jednostki chorobowej 7,81:100 000, a liczba zachorowań wyniosła 6 877 przypadków (KRN 2024). Dane dotyczące zachorowalności na nowotwór złośliwy pęcherza moczowego (ICD-10 C67) raportowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów w latach 2013-2022 przedstawiono na wykresie poniżej.

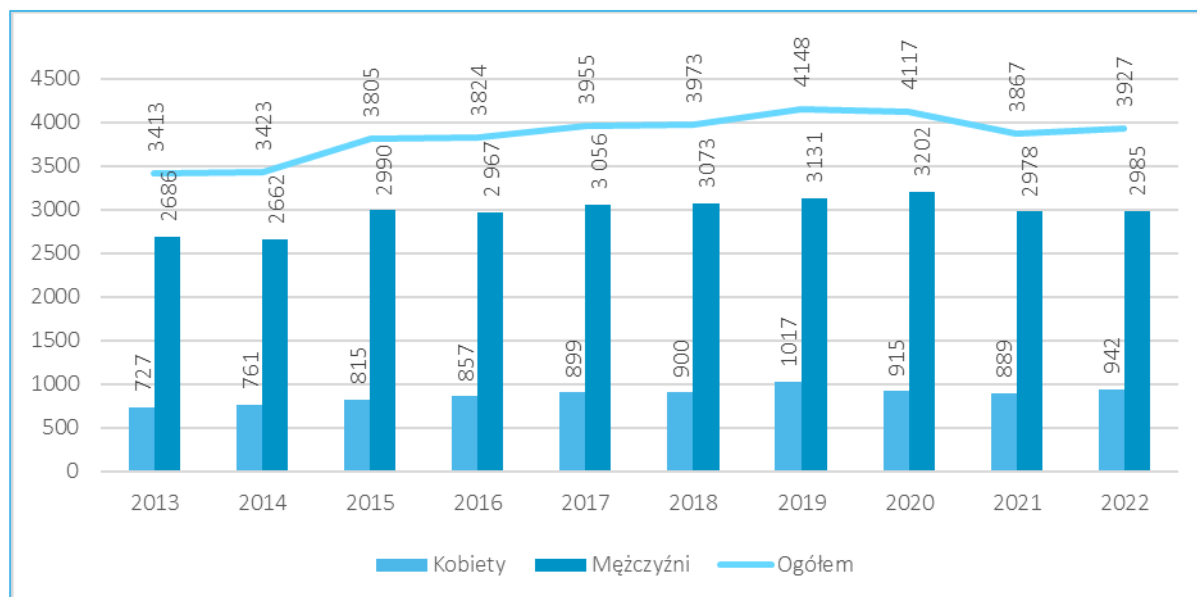
Wykres 3. Zachorowania na nowotwór złośliwy pęcherza moczowego (ICD-10 C67) raportowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN 2024).



W 2022 r. standaryzowany współczynnik umieralności z powodu nowotworu złośliwego pęcherza moczowego (ICD-10 C67) wynosił 3,88:100 000, a liczba zgonów wyniosła 3 927 przypadków (KRN 2024). Szczegółowe dane dotyczące umieralności na nowotwór złośliwy pęcherza moczowego (ICD-10 C67)

raportowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów w latach 2013-2022 przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 4. Zgony z powodu nowotworu złośliwego pęcherza moczowego (ICD-10 C67) raportowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN 2024).



Zgodnie z danymi przekazanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) do AOTMiT w trakcie prac nad wnioskiem dla leku Bavencio (awelumab) w 2021 r. odnotowano w bazach płatnika publicznego 32 434 pacjentów (niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: C67. Nowotwór złośliwy pęcherza moczowego. Liczebność populacji pacjentów z nowotworem złośliwym pęcherza moczowego wg danych NFZ w latach 2017-2021 zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 3. Liczba pacjentów z rozpoznaniem nowotworu złośliwego pęcherza moczowego (ICD-10 C67) w latach 2017-2021 według danych Narodowego Funduszu Zdrowia (AOTMiT 169/2021).

	2017	2018	2019	2020	2021
C67. Nowotwór złośliwy pęcherza moczowego	44726	45139	46732	44298	32434
C67.0 Trójkąt pęcherza moczowego	4484	4742	4961	4198	2485
C67.1 Szczyt pęcherza moczowego	986	1027	1186	1092	685
C67.2 Ściana boczna pęcherza moczowego	9376	9563	9672	8965	5916
C67.3 Ściana przednia pęcherza moczowego	1465	1288	1372	1307	776
C67.4 Ściana tylna pęcherza moczowego	2088	2120	2218	2051	1332
C67.5 Szyja pęcherza moczowego	528	515	487	474	255
C67.6 Ujście moczowodu	379	409	469	425	242

	2017	2018	2019	2020	2021
C67.7 Moczownik	216	189	242	253	190
C67.8 Zmiana przekraczająca granice pęcherza moczowego	2573	2592	2757	2522	1532
C67.9 Pęcherz moczowy, nieokreślony	26375	28568	31188	30418	21924

W trakcie prac nad wnioskiem dla leku Bavencio AOTMiT wystąpił również o opinie do ekspertów klinicznych, zgodnie z którymi obecna liczba chorych na raka urotelialnego pęcherza moczowego wynosi ok. 15 tys. do 85 tys., a liczba nowych zachorowań na ten nowotwór w Polsce od 7,4 tys. do 17 tys. Szczegółowo dane te przedstawia tabela poniżej.

Tabela 4. Liczba pacjentów z rozpoznaniem urotelialnego nowotworu złośliwego pęcherza moczowego (ICD-10 C67) według opinii ekspertów klinicznych (AOTMiT 169/2021).

	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce
rak urotelialny pęcherza moczowego		
dr hab. n. med. Artur A. Antoniewicz Konsultant Krajowy w dziedzinie urologii	ok. 85 tys.	ok. 17 tys.
dr hab. n. med. Jakub Kucharz Klinika Nowotworów Układu Moczowego, Narodowy Instytut Onkologii Im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy	-	7 400
dr n. med. Piotr Tomczak Katedra i Klinika Onkologii Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu	15 000	7 500

2.6 Obciążenie społeczne i ekonomiczne

Oszacowanie całkowitych kosztów ponoszonych przez społeczeństwo jest trudne ze względu na strukturę rzeczywistego obciążenia społeczno-ekonomicznego – z uwagi na największe rozpowszechnienie UC w lokalizacji w pęcherzu moczowym opracowane dane dotyczą głównie nowotworu złośliwego pęcherza moczowego. Nowotwór ten w stadium zaawansowanym lub przerzutowym jest przyczyną uciążliwych objawów i prowadzi do znacznego upośledzenia sprawności chorych co z kolei przekłada się na przedwczesne zakończenie pracy zarobkowej. Jak podkreślał prof. Maciej Krzakowski, konsultant krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej „*rak pęcherza moczowego to potężny problem, u mężczyzn jeden z najważniejszych*”, gdyż „*co roku z powodu tego nowotworu umiera ich w Polsce ponad 3 tys.*”. Dodatkowo, jak zauważył ekspert „*nowotwór ten wykazuje wyraźną tendencję wzrostową, widoczną także na tle innych nowotworów o rosnącej częstości występowania. Krajowy Rejestr Nowotworów oszacował, że pod koniec tej dekady będzie już 11 tys. zachorowań w skali roku*” (Bączek 2022). W przypadku stadium przerzutowego odsetek 5-letnich przeżyć wynosi jedynie 5%, co świadczy o wyjątkowo niekorzystnym rokowaniu tego nowotworu. Sytuację chorych na raka pęcherza moczowego dodatkowo pogarsza fakt

niskiej świadomości społecznej choroby, czynników ryzyka jej rozwoju i objawów, przez co pacjenci często bagatelizują objawy i nie zgłaszają się do lekarza. Pacjenci są często zaniepokojeni złożonym i długotrwałym procesem diagnostyczno-terapeutycznym, a także ograniczonym dostępem do nowoczesnych metod diagnostycznych, refundowanych terapii oraz kompleksowej rehabilitacji (FWZ 2022).

O tym jak znaczące jest obciążenie chorobowe związane z rakiem pęcherza moczowego w Polsce świadczą wyniki badania GBD 2019, w ramach którego oszacowano, że wartość wskaźnika DALY, obejmującego lata życia skorygowane niesprawnością, wynosiła 233,21 na 100 tys. mieszkańców (95% CI: 194,85; 281,84), natomiast wskaźnik YLL, czyli utraconych lat życia, osiągnął 221,94 (95% CI: 182,84; 269,41). Szczególnie duże obciążenie dotyczyło mężczyzn, u których wartość DALY była ponad czterokrotnie wyższa niż u kobiet – 389,16 vs. 86,82, a YLL wynosiło 370,98 w porównaniu do 82,05 u kobiet (AOTMiT 19/2023). Dane te wskazują na ogromny wpływ tej choroby na zdrowie publiczne, zwłaszcza wśród mężczyzn, dla których rak pęcherza moczowego stanowi istotne zagrożenie zdrowotne i prowadzi do znacznej utraty lat życia.

Tabela 5. Obciążenie chorobowe spowodowane rakiem pęcherza moczowego w Polsce w 2019 r. (AOTMiT 19/2023).

Rok	DALY*	YLL *
kobiety	86,82 (95% CI:69,00; 106,84)	82,05 (95% CI:64,30; 101,95)
mężczyźni	389,16 (95% CI:313,04; 485,83)	370,98 (95% CI:295,90; 468,22)
ogółem	233,21 (95% CI:194,85; 281,84)	221,94 (95% CI:182,84; 269,41)

* współczynnik na 100 tys.;

DALY – lata życia skorygowane niesprawnością (z ang. *Disability Adjusted Life-Years*); YLL – utracone lata życia (z ang. *Years of Life Lost*).

Podobnie dane uzyskane z portalu statystycznego Zakładu Ubezpieczeń Społecznych wskazują, że nowotwór złośliwy pęcherza moczowego stanowi poważne obciążenie dla systemu zdrowia i rynku pracy w Polsce. W 2024 r. odnotowano 9 576 zaświadczeń o czasowej niezdolności do pracy z powodu tego nowotworu, co wiązało się z 153 341 dniami absencji chorobowej (ZUS 2025). Liczby te świadczą o istotnym wpływie tej choroby na zdolność pacjentów do aktywności zawodowej, a tym samym o jej wpływie na gospodarkę. Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 6. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C67 (ZUS 2025).

Rok	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich
2024	153 341	9 576
2023	156 729	9 451
2022	153 284	9 005
2021	157 208	8 678

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

Po wyczerpaniu pełnego zasiłku chorobowego, ubezpieczonemu, który nadal jest niezdolny do pracy przysługuje świadczenie rehabilitacyjne w wymiarze 12 miesięcy, o ile rokowanie daje szansę na powrót do pracy w trakcie jego trwania. W 2024 r. wydano 267 orzeczeń pierwszorazowych i 159 orzeczeń ponownych. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego dla pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C67 zostały przedstawione w tabeli poniżej (ZUS 2025).

Tabela 7. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: C67 (ZUS 2025).

rok	pierwszorazowe				Ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2024	267	232	30	5	159	136	23	-
2023	258	228	30	-	140	124	16	-
2022	229	191	35	3	108	93	14	1
2021	201	175	25	1	108	98	8	2
2020	246	213	30	3	134	111	22	1
2019	208	168	40	-	117	102	15	-
2018	222	188	34	-	105	92	13	-
2017	200	166	34	-	94	75	19	-
2016	166	137	27	2	85	75	10	-
2015	182	147	34	1	66	51	15	-

W przypadku wyczerpania możliwości świadczenia rehabilitacyjnego określonego powyżej, lub gdy szacunkowy czas powrotu do zdrowia po wykorzystaniu pełnego wymiaru zasiłku chorobowego wynosi powyżej 12 miesięcy, choremu przysługuje prawo do pobierania renty z tytułu niezdolności do pracy o charakterze czasowym lub stałym. Prawo to realizowane jest na podstawie orzeczenia wydawanego przez lekarzy orzeczników ZUS. Orzeczenie może mieć charakter pierwszorazowy, gdy chory nie pobierał wcześniej takiego świadczenia, lub stanowić orzeczenie ponowne – ustalające zasadność świadczeń ZUS wobec utrzymującej się niezdolności do pracy po upływie czasu określonego w poprzednim orzeczeniu

o przyznanie renty chorobowej. W roku 2024 ogółem wydano 235 pierwszorazowych i 365 ponownych orzeczeń rentowych. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2025). W większości orzeczenia dotyczyły mężczyzn, co jest zgodne z wyższą zapadalnością na tę chorobę wśród tej grupy pacjentów. Warto zauważyć, że zidentyfikowano głównie orzeczenia dotyczące całkowitej niezdolności do pracy, a także przypadki niezdolności do samodzielnej egzystencji, co podkreśla wpływ raka pęcherza moczowego na ograniczenie zdolności do pracy i konieczność wsparcia społecznego dla chorych. Szczególnie niepokojące jest to, że znaczna liczba pacjentów nie odzyskuje zdolności do pracy po upływie początkowego okresu świadczeń, co skutkuje wydawaniem ponownych orzeczeń rentowych.

Tabela 8. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentowych spowodowane rozpoznaniem ICD-10: C67 (ZUS 2025).

rok	pierwszorazowe				Ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
ogółem								
2024	235	198	27	10	365	324	32	9
2023	181	165	13	3	402	357	42	3
2022	221	192	18	11	444	393	45	6
2021	237	202	24	11	460	397	56	7
2020	259	215	32	12	538	469	60	9
2019	251	218	29	4	514	454	52	8
2018	279	241	37	1	627	557	64	6
2017	271	235	30	6	601	520	73	8
2016	326	271	45	10	596	511	79	6
2015	318	263	45	10	662	581	69	12
niezdolność do samodzielnej egzystencji								
2024	22	15	2	5	58	48	6	4
2023	25	24	1	-	72	64	7	1
2022	25	21	1	3	74	67	4	3
2021	32	24	3	5	79	66	8	5
2020	30	25	2	3	88	74	10	4
2019	35	28	5	2	127	111	9	7
2018	47	42	5	-	136	115	17	4
2017	42	36	3	3	134	112	15	7
2016	68	52	13	3	118	100	12	6
2015	61	49	8	4	125	106	11	8

rok	pierwszorazowe				Ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
całkowita niezdolność do pracy								
2024	167	144	18	5	190	169	16	5
2023	116	103	10	3	202	183	17	2
2022	142	125	9	8	222	201	18	3
2021	158	140	12	6	240	207	31	2
2020	178	143	26	9	266	237	24	5
2019	165	151	12	2	227	207	19	1
2018	181	158	22	1	290	265	23	2
2017	182	158	21	3	278	247	30	1
2016	196	166	24	6	286	249	37	-
2015	203	168	29	6	325	294	27	4
częściowa niezdolność do pracy								
2024	46	39	7	-	117	107	10	-
2023	40	38	2	-	128	110	18	-
2022	54	46	8	-	148	125	23	-
2021	47	38	9	-	141	124	17	-
2020	51	47	4	-	184	158	26	-
2019	51	39	12	-	160	136	24	-
2018	51	41	10	-	201	177	24	-
2017	47	41	6	-	189	161	28	-
2016	62	53	8	1	192	162	30	-
2015	54	46	8	-	212	181	31	-

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

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

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

Na ich podstawie oszacowano koszty związane z leczeniem nowotworu złośliwego pęcherza moczowego (ICD-10 C67). W 2023 r koszty rozliczane w ramach JGP wyniosły 299 901 223,22 zł. Szczegółowe dane pozyskane z rozliczeń w ramach JGP zostały podane w tabeli poniżej.

Tabela 9. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu rozpoznania nowotworu złośliwego pęcherza moczowego (ICD-10 C67) (NFZ 2024).

rok	podgrupa JGP	liczba hospitalizacji	średnia wartość hospitalizacji w grupie [zł]	liczba hospitalizacji sygnowanych kodem ICD-10 C67 ^b	całkowity koszt hospitalizacji związanych z kodem ICD-10 C67 ^b	łączny koszt związanych z kodem ICD-10 C67 ^b w analizowanych podgrupach [zł]
2023	L08	8 880	6 198,74	4 148	25 712 373,52	299 901 223,22
	L21	928	41 517,55	857	35 580 540,35	
	L23	568	4 810,05	22	1 058 21,1	
	L26	51 058	7 920,25	30 113 ^a	238 502 488,25	
2022	L08	9 968	5 138,31	4 683	24 062 705,73	173 974 550,60
	L21	943	32 169,48	883	28 405 650,84	
	L23	527	4 488,67	25	112 216,75	
	L26	43 305	4 668,64	26 002 ^a	121 393 977,28	
2021	L08	9 289	4 330,32	4 155	17 992 479,60	117 527 506,49
	L21	927	26 041,67	881	22 942 711,27	
	L23	646	3 913,67	52	203 510,84	
	L26	39 536	3 110,42	24 559 ^a	76 388 804,78	
2020	L08	8 502	2 499,82	1 159	2 897 291,38	70 527 032,30
	L21	948	21 394,96	883	18 891 749,68	
	L23	471	608,04	47	28 577,88	
	L26	35 632	2 112,84	23 054 ^a	48 709 413,36	
2019	L08	9 827	1 870,09	1 390	2 599 425,10	71 938 004,81
	L21	1 002	20 629,55	944	19 474 295,20	

rok	podgrupa JGP	liczba hospitalizacji	średnia wartość hospitalizacji w grupie [zł]	liczba hospitalizacji sygnowanych kodem ICD-10 C67 ^b	całkowity koszt hospitalizacji związanych z kodem ICD-10 C67 ^b	łączny koszt związanych z kodem ICD-10 C67 ^b w analizowanych podgrupach [zł]
2018	L23	607	498,03	19	9 462,57	59 586 233,25
	L26	41 080	1 944,34	25 641 ^a	49 854 821,94	
	L08	9 935	1 710,95	1443	2 468 900,85	
	L21	1 059	16 980,72	975	16 556 202,00	
	L23	686	389,92	45	17 546,40	
	L26	39 257	1 712,00	23 682 ^a	40 543 584,00	
2017	L08	9 966	2 176,12	1390	3 024 806,80	64 776 901,47
	L21	1 115	15 286,41	1049	16 035 444,09	
	L23	643	1 672,08	27	45 146,16	
	L26	37 990	2 049,98	22279 ^a	45 671 504,42	
2016	L08	9 233	3 007,59	1637	4 923 424,83	117 570 653,68
	L21	1 052	21 216,42	971	20 601 143,82	
	L23	653	2 480,79	33	81 866,07	
	L26	37 563	2 710,57	33928 ^a	91 964 218,96	
2015	L08	8 963	3 005,63	1647	4 950 272,61	81 666 684,01
	L21	988	21 361,91	930	19 866 576,30	
	L23	607	2 843,91	30	85 317,30	
	L26	35 434	2 733,40	20767 ^a	56 764 517,80	

a rozpoznania ICD 10 - kody dodatkowe listy L1;

b kody rozpoznania: C67 z jakimkolwiek rozszerzeniem;

L08 nowotwory nerek i dróg moczowych;

L21 kompleksowe zabiegi pęcherza moczowego z wytworzeniem przetoki;

L23 średnie otwarte zabiegi na pęcherzu moczowym;

L26 średnie zabiegi endoskopowe na pęcherzu moczowym.

Całkowite koszty hospitalizacji pacjentów z nowotworem pęcherza moczowego (ICD-10 C67) sprawozdane w ramach systemu JGP w 2023 r. wyniosły niemal 300 mln zł i co warto podkreślić w porównaniu do 2022 r. wzrosły o około 72%, a w stosunku do 2020 r. ponad czterokrotnie. Największą część kosztów stanowiły procedury endoskopowe na pęcherzu moczowym (L26), które w 2023 r. kosztowały 238,5 mln zł, a które są coraz częściej stosowane jako mniej inwazyjna metoda leczenia. Rosnąca liczba hospitalizacji i koszty związane z leczeniem nowotworu pęcherza moczowego wskazują na istotne obciążenie dla Narodowego Funduszu Zdrowia. Wysokie koszty skomplikowanych procedur chirurgicznych oraz częste hospitalizacje pacjentów wymagających leczenia endoskopowego pokazują, że choroba ta wymaga znacznych nakładów finansowych i organizacyjnych.

2.7 Wpływ choroby na jakość życia

Rak Ia/mUC stanowi znaczne obciążenie dla pacjentów, zarówno pod względem fizycznym, jak i psychicznym. Chorobie towarzyszą liczne objawy, takie jak nasilone dolegliwości bólowe, przewlekłe zmęczenie, utrata masy ciała i apetytu czy dysfunkcje seksualne co istotnie pogarsza jakość życia chorych (Miñana 2014, Perlis 2014, Shah 2019, Renner 2023). Jest to szczególnie zauważalne u pacjentów z rakiem pęcherza moczowego, wśród których chorzy w stadium przerzutowym wykazują znacząco niższą jakość życia w porównaniu do chorych na nowotwór nieinwazyjny (NMIBC) i nowotwór inwazyjny MIBC – średnie wyniki w kwestionariuszu oceny jakości życia pacjentów z chorobami nowotworowymi *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (EORTC QLQ-C30) wynosiły 78,4 pkt (SD: 13,4) dla pacjentów w stadium przerzutowym, 86,5 (SD: 11,2) dla NMIBC i 83 punktów dla MIBC (SD: 12,9) ($p < 0,001$) (McCloskey 2020). Ponadto u pacjentów pojawiają się problemy psychologiczne takie jak depresja i lęk, które bywają pomijane w procesie leczenia (Schneidewind 2022). Spadek jakości życia jest także związany z narastającymi problemami dotyczącymi funkcji seksualnych oraz obawami o sytuację finansową (Cato 2021).

Istotnym aspektem, z którym borykają się pacjenci z rakiem pęcherza moczowego jest ból. W badaniu kwestionariuszowym pacjenci z Ia/mUC ocenili średnie nasilenie bólu na 6,2 w skali 0–10 (zakres: 3–10), przy czym 44% zgłosiło silny ból (≥ 7 pkt) (Martin 2021). Ból ten niejednokrotnie wymaga stosowania leków opioidowych, a dzienne dawki tych leków zwiększają się wraz z postępem choroby. W analizie prowadzonej wśród amerykańskich chorych na Ia/mUC 64% pacjentów miało co najmniej jedną receptę na opioidy. Ogółem w trakcie leczenia pierwszej linii stosowanie opioidów odnotowano u 39% pacjentów, ze wzrostem do 47% podczas leczenia drugiej linii (Grewal 2021). Należy przy tym zauważyć, że stosowanie leków opioidowych wiąże się z szeregiem działań niepożądanych. Do najczęstszych należą zaparcia, nudności i wymioty, świąd, delirium, depresja oddechowa, zaburzenia motoryczne i poznawcze oraz sedacja, występujące zwłaszcza przy jednoczesnym stosowaniu kilku leków. Długotrwała terapia opioidami może również prowadzić do supresji osi podwzgórze-przysadka oraz hipogonadyzmu (NCCN 1.2025a). Ból nie tylko obciąża samych pacjentów, ale także wpływa na życie ich bliskich. Aż 94% chorych leczonych w ramach 1. linii wskazało, że ból zaburzał ich życie rodzinne, a 88% – że negatywnie wpływał na relacje towarzyskie (Martin 2021).

Terapie stosowane w Ia/mUC mogą mieć większy wpływ na jakość życia pacjentów niż sama choroba. Do najczęstszych działań niepożądanych chemioterapii należą: utrata włosów, nudności i wymioty, utrata masy ciała, utrata słuchu oraz neuropatia. Immunoterapia natomiast może prowadzić do zapalenia naczyń i działań niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego.

2.8 Leczenie nowotworu złośliwego pęcherza moczowego

Zabiegi chirurgiczne pozostają podstawową metodą leczenia raka pęcherza moczowego. W przypadku zmian powierzchniowych (Tis, Ta, T1) wykonuje się przezcewkową radykalną elektroresekcję guza pęcherza (TURP, z ang. *transurethral resection of tumor*; TURBT, z ang. *transurethral resection of bladder tumor*). U pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu choroby po zabiegu chirurgicznym stosuje się leczenie uzupełniające w postaci dopęcherzowej szczepionki BCG lub chemioterapii (np. gemcytabina, antracykliny, taksany). W zaawansowanych stadiach raka (T2, T3, T4) wykonuje się radykalną cystektomię (RC), która u mężczyzn obejmuje usunięcie pęcherza moczowego, gruczołu krokowego, pęcherzyków nasennych i części cewki moczowej, a u kobiet – pęcherza, macicy, jajowodów, jajników i cewki moczowej (Książek 2022, Wysocki 2022). Integralną częścią tego zabiegu jest limfadenektomia miedniczna (PLND, z ang. *pelvic lymph node dissection*), standardowo obejmująca obustronne usunięcie węzłów chłonnych od podziału naczyń biodrowych wspólnych ku dołowi, a w zakresie rozszerzonym również węzłów okolicy rozwidlenia aorty i biodrowych wspólnych.

Alternatywą dla pacjentów, którzy nie mogą poddać się cystektomii lub nie akceptują obniżenia jakości życia po zabiegu, jest terapia trójmodalna (TMT, z ang. *tri-modality therapy*) obejmująca resekcję przezcewkową guza pęcherza, radioterapię i chemioterapię. Kwalifikowani są do niej pacjenci z pojedynczym guzem mniejszym niż 3 cm w stadium <T3, którzy mogą przejść maksymalnie doszczętną resekcję, bez rozległej komponenty raka in situ, wodonercza oraz z prawidłową funkcją nerek i odpowiednią pojemnością pęcherza. Samodzielna radioterapia MIBC jest obecnie stosowana bardzo rzadko jedynie u chorych, którzy ze względów medycznych nie kwalifikują się do TMT lub odmawiają leczenia systemowego. Uzupełniającą radioterapię należy rozważyć u chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem urotelialny pęcherza w stadium pT3–T4 pN0 (Wysocki 2022).

W celu poprawy wyników leczenia, zarówno w kontekście regresji guza, co może ułatwić przeprowadzenie radykalnej cystektomii, jak i wczesnej eliminacji mikroprzerzutów, które mogą prowadzić do nawrotu choroby, w raku urotelialnym pęcherza naciekającym warstwę mięśniową stosuje się chemioterapię przedoperacyjną (neoadjuwantową). Zalecanym schematem w tym leczeniu jest metotreksat z zagęszczaniem dawki (*dose-dense*), winblastyna, doksorubicyna, cisplatyna (ddMVAC), a opcjonalnie można stosować schematy chemioterapii: metotreksat, winblastyna, doksorubicyna, cisplatyna z zagęszczaniem dawki (*accelerated*; aaMVAC) lub gemcytabina, cisplatyna z zagęszczaniem dawki (ddGC). U pacjentów z cechą cN0 w trakcie leczenia operacyjnego zaleca się podanie 3-4 cykli chemioterapii z intensyfikacją dawki, natomiast u pacjentów z cechą N+ w leczeniu przedoperacyjnym należy podać 6 cykli chemioterapii o zintensyfikowanym dawkowaniu. Chemioterapii przedoperacyjnej nie powinno się

rutynowo stosować u pacjentów z rakiem urotelialnym w innych obszarach układu moczowego niż pęcherz (Wysocki 2022).

Zastosowanie chemioterapii lub immunoterapii adjuwantowej (pooperacyjnej) pozostaje kwestią dyskusyjną. Chemioterapia uzupełniająca oparta na cisplatynie jest zalecana pacjentom po radykalnej cystektomii lub cystoprostatektomii w przypadku zaawansowania choroby na poziomie pT3/4 i/lub pN+, pod warunkiem, że nie otrzymali oni wcześniej chemioterapii neoadjuwantowej. Należy jednak podkreślić, że zastosowanie adjuwantowej chemioterapii opartej na cisplatynie nie wykazuje znaczącej poprawy rokowania w porównaniu z podaniem tej samej chemioterapii w momencie nawrotu choroby. U pacjentów z rakiem urotelialnym górnych dróg moczowych, którzy nie otrzymali chemioterapii neoadjuwantowej, zaleca się zastosowanie chemioterapii uzupełniającej opartej na schemacie GC lub GK (w przypadku GFR <50 ml/min) (Wysocki 2022).

W przypadku pacjentów z rozsiałym rakiem pęcherza moczowego postępowanie mające na celu wydłużenie przeżycia uwzględnia zastosowanie radioterapii lub terapii farmakologicznej (Książek 2022, Wysocki 2022). Dostępne terapie systemowe w leczeniu mUC można podzielić na schematy chemioterapii oparte na platynie, inne schematy chemioterapii, przeciwciała skierowane przeciwko receptorom PD-1 lub PD-L1, oraz koniugaty przeciwciało-lek (ADC, z ang. *antibody-drug conjugates*). Chemioterapia systemowa wiąże się jednak z dużą toksycznością i ryzykiem powikłań, takich jak dysfunkcja nerek czy neuropatia obwodowa. Z tego powodu znaczna część pacjentów nie otrzymuje chemioterapii systemowej, a liczba osób kwalifikujących się do kolejnych linii leczenia systematycznie maleje z każdą kolejną terapią (EPAR Padcev 2024).

Standardowym leczeniem pierwszego rzutu dla pacjentów kwalifikujących się do podania związków platyny (tj. m.in. o dobrym stanie sprawności, z dobrą czynnością nerek) jest chemioterapia skojarzona oparta na cisplatynie. Najczęściej stosowanymi schematami leczenia są gemcytabina/cisplatyna (GC) lub metotreksat/winblastyna/doksorubicyna i cisplatyna (MVAC) lub HD-MVAC. W badaniach klinicznych terapia oparta na cisplatynie była związana z medianą całkowitego przeżycia (OS) wynoszącą 13-14 miesięcy, jednak w praktyce klinicznej jej zastosowanie wiąże się z kumulatywnymi toksycznościami, prowadzącymi do nefrotoksyczności, neuropatii i ototoksyczności, a także ostrymi działaniami toksycznymi ze strony układu pokarmowego i mielosupresją (EPAR Padcev 2024). Ponadto istnieje szereg przeciwwskazań do zastosowania cisplatyny. Niemożność zastosowania cisplatyny definiuje się jako spełnienie co najmniej jednego z następujących kryteriów: PS >1, współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR) ≤60 ml/min, audiometryczna utrata słuchu stopnia ≥2, neuropatia obwodowa i niewydolność serca klasy III według *New York Heart Association* (NYHA). Szacuje się, że taka sytuacja występuje u ponad 50%

pacjentów z rakiem urotelialny pęcherza moczowego. Spośród schematów możliwych do zastosowania w tej grupie chorych standardem postępowania od wielu lat jest gemcytabina/karboplatyna (GK), jednak jak wykazano w badaniach klinicznych chemioterapia oparta na karboplatynie była związana z krótszą w porównaniu ze schematami z cisplatyną medianą OS, wynoszącą odpowiednio 9-11 vs. 13-14 miesięcy. Warto zauważyć, że również ten rodzaj leczenia, oparty na karboplatynie, może być trudny do tolerowania u niektórych pacjentów, gdyż działania niepożądane związane z tym schematem obejmują małopłytkowość z krwawieniem, niedokrwistość, leukopenię, neutropenię, gorączkę neutropeniczną, toksyczność nerek i zapalenie błon śluzowych (*EPAR Padcev 2024*).

Spośród leków biologicznych, w 1. linii leczenia pacjentów niekwalifikujących się do stosowania cisplatyny można zastosować również inhibitory punktów kontrolnych PD-1/PD-L1 – pembrolizumab i atezolizumab (zatwierdzone na terenie UE). Jednak ich stosowanie jest ograniczone do pacjentów wykazujących wysoką ekspresję PD-L1, zgodnie z kryteriami określonymi w charakterystykach produktów leczniczych. Standardem postępowania u chorych, u których nie doszło do progresji choroby po zastosowanej w 1. linii leczenia chemioterapii jest leczenie podtrzymujące awelumabem (*EPAR Padcev 2022, EPAR Padcev 2024*), jednak znaczny odsetek chorych doświadcza progresji po chemioterapii tym samym nie kwalifikując się do takiego postępowania. Inną opcją leczenia w 1. linii jest chemioimmunoterapia niwolumabem stosowanym w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną (*EPAR Padcev 2024*).

Dostępne opcje to chemioterapia, immunoterapia, udział w badaniach klinicznych lub leczenie wspomagające. Jedyną terapią zarejestrowaną w Unii Europejskiej dla pacjentów z rakiem pęcherza moczowego, u których wcześniejsze leczenie pochodnymi platyny zakończyło się niepowodzeniem jest winflunina. Jednakże zgodnie z opublikowanymi wytycznymi praktyki klinicznej, winflunina jest leczeniem dedykowanym dla pacjentów z przeciwwskazaniami do immunoterapii lub jako leczenie 3. lub późniejszej linii (*EPAR Balversa 2024, EPAR Padcev 2022*). Dodatkowo, na podstawie danych historycznych, zastosowanie taksanów lub winfluniny u chorych po leczeniu CHT opartą na pochodnych platyny niezależnie od stosowania wcześniej immunoterapii, pozwalało na uzyskanie odpowiedzi na leczenie u niewielkiego odsetka pacjentów, wynoszącego ok. 10%.

W ostatnich latach jako leczenie 2. lub późniejszych linii zarejestrowano inhibitory punktów kontrolnych PD-1/PD-L1: pembrolizumab, niwolumab, atezolizumab i awelumab (*EPAR Padcev 2022*). Ponadto, jedyną terapią zarejestrowaną w UE skierowaną do grupy pacjentów z obecnością biomarkera jest erdafitynib – lek ten jest zarezerwowany dla chorych z podatnymi zmianami genetycznymi *FGFR2/FGFR3*, którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1 w nieresekcyjnym lub przerzutowym stadium (*ChPL Balversa 2025*).

2.8.1 Wytyczne kliniczne

W przeglądzie aktualnych wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu systemowym 1. linii chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego (la/mUC; ang. *locally advanced / metastatic urothelial cancer*) uwzględniono zalecenia z lat 2018-2025, dostępne w językach polskim lub angielskim, opracowane przez towarzystwa naukowe międzynarodowe, europejskie lub krajowe (kraje Europy, Ameryki Płn., Australia, Nowa Zelandia) lub opiniotwórcze agencje HTA. W przypadku gdy w danym okresie organizacja wydała kilka dokumentów w analizie uwzględniono najnowsze z nich, o ile nie zaznaczono, że nowsze opracowanie stanowiło wyłącznie częściową aktualizację wcześniejszej publikacji.

Zidentyfikowano dokumenty towarzystw naukowych spełniających przyjęte kryteria:

- aktualne stanowisko ekspertów zrzeszonych w *Polskim Towarzystwie Onkologii Klinicznej* dotyczące optymalnego postępowania terapeutycznego w zakresie leczenia systemowego u chorych na raka urotelialnego (Wysocki 2024);
- wspólne wytyczne krajowe polskie opracowane przez *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej* (PTOK) i *Polskie Towarzystwo Urologiczne* (PTU) (Wysocki 2022);
- wytyczne 5 organizacji międzynarodowych:
 - Europejskie Towarzystwo Urologiczne (*European Association of Urology*; EAU) (Masson-Lecomte 2025, Masson-Lecomte 2025a, van der Heijden 2025, van der Heijden 2025a);
 - Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej (*European Society for Medical Oncology*; ESMO) (Powles 2022, Powles 2024);
 - Narodowa Sieć Kompleksowego Leczenia Raka (*National Comprehensive Cancer Network*; NCCN) (NCCN 1.2025);
 - Towarzystwo Immunoterapii Nowotworów (*Society for Immunotherapy of Cancer*; SITC) (Galsky 2021);
 - Międzynarodowe Towarzystwo Urologiczne i Międzynarodowa Konsultacja ds. Chorób Urologicznych (*Société Internationale d'Urologie i International Consultation on Urologic Diseases*; SIU-ICUD) (Merseburger 2019);
- wytyczne 5 zagranicznych organizacji krajowych:
 - Francuskie Towarzystwo Urologiczne – Komitet ds. Nowotworów (*French AFU Cancer Committee*) (AFU 2024, AFU 2024a);

- Kanadyjskie Towarzystwo Urologiczne i Kanadyjskie Stowarzyszenie Onkologów Medycznych ds. Nowotworów Układu Moczowo-Płciowego (*Canadian Urological Association* i *Genitourinary Medical Oncologists of Canada*; CUA/GUMOC) (Stecca 2024);
- Hiszpańskie Towarzystwo Onkologii Medycznej i Hiszpańska Grupa Onkologii Układu Moczowo-Płciowego (*Sociedad Española de Oncología Médica* i *Spanish Oncology Genitourinary Group*; SEOM/SOGUG) (Valderrama 2022).

Do przeglądu nie włączono zaleceń dotyczących chorych kwalifikowanych do leczenia z założeniem radykalnym: z resekcyjną chorobą skąpoprzerezutową lub pierwotnie nieresekcyjnym miejscowo zaawansowanym UC z możliwością leczenia radykalnego po wstępnym leczeniu systemowym. Odnalezione wytyczne opisano poniżej.

Data ostatniego wyszukiwania: 25.03.2025 r.

Podsumowanie zaleceń

Zgodnie ze aktualnymi zaleceniami, opublikowanymi w okresie przypadającym po dacie rejestracji ocenianego skojarzenia, zastosowanie enfortumabu wedotyny z pembrolizumabem jest postępowaniem z wyboru w 1. linii leczenia:

- wytyczne PTOK wskazują, że jest to leczenie z wyboru u większości chorych na zaawansowanego raka urotelialnego [I, A];
- zgodnie z wytycznymi ESMO jest to opcja preferowana niezależnie od kwalifikacji do leczenia platyną [I, A];
- według ekspertów EAU, jeśli chory na przerzutowego raka pęcherza moczowego lub raka górnych dróg moczowych kwalifikuje się do leczenia skojarzonego należy zastosować skojarzenie enfortumabu wedotyny z ICI pembrolizumabem [rekomendacja: silna];
- zgodnie z zaleceniami NCCN postępowanie to jest preferowane, niezależnie od możliwości kwalifikacji do leczenia pochodnymi platyn [1];
- według wytycznych CUA/GUMOC jest to opcja preferowana dla wszystkich pacjentów.

W przypadku przeciwwskazań do stosowania enfortumabu wedotyny z pembrolizumabem, zaleca się:

- niwolumab w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną (tylko u pacjentów kwalifikujących się do cisplatyny), a następnie leczenie podtrzymujące awelumabem (ESMO),
- chemioterapię opartą na platynie (gemcytabina + cisplatyna lub karboplatyna) (ESMO, PTOK/PTU, SITC, CUA/GUMOC, SEOM/SOGUG), a następnie leczenie podtrzymujące

awelumabem u pacjentów bez progresji guza (ESMO, PTOK/PTU, SITC) lub chemioterapię w schemacie ddMVAC w osłonie G-CSF (PTOK, CUA/GUMOC, SIU-ICUD).

Ponadto u pacjentów z ekspresją PD-L1, którzy nie kwalifikują się do leczenia cisplatyną, można rozważyć atezolizumab lub pembrolizumab (PTOK/PTU, SIU-ICUD). Z kolei wytyczne SITC wskazują, że atezolizumab i pembrolizumab w tej grupie chorych mogą być zastosowane niezależnie od ekspresji PD-L1. Pacjentom w stanie sprawności ECOG 2 z istotnymi klinicznie chorobami współistniejącymi oraz pacjentom w stanie sprawności ECOG ≥ 3 , zaleca się wyłącznie leczenie objawowe (PTOK/PTU).

Tabela 10. Przegląd wytycznych klinicznych: leczenie chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego.

Kluczowe zalecenia	
1. linia leczenia oraz leczenie podtrzymujące	
<i>Zalecenia dotyczące leczenia systemowego raka urotelialnego</i>	
PTOK 2024 (Polska) [Wysocki 2024]	- U chorych na przerzutowego raka urotelialnego w kwalifikacji do leczenia systemowego pierwszej linii należy uwzględnić stan sprawności, wydolność narządową oraz choroby współistniejące [II, A]; - Skojarzenie enfortumabu wedotyny z pembrolizumabem jest postępowaniem z wyboru u większości chorych na zaawansowanego raka urotelialnego [I, A]; - U chorych na uogólnionego raka urotelialnego, bez objawów, z dobrym rokowaniem (0 pkt w zaktualizowanej skali Bellmunta) i bez przeciwwskazań do cisplatyny można rozważyć zastosowanie jednoczasowej chemioimmunoterapii (GCN – gemcytabina + cisplatyna + niwolumab) lub chemioterapii (GC/GK – gemcytabina+cisplatyna/gemcytabina+karboplatyna) z leczeniem podtrzymującym awelumabem [I, B]; - U chorych na przerzutowego raka urotelialnego w przypadku braku dostępu do schematu skojarzonego enfortumabu wedotyny z pembrolizumabem należy zastosować chemioterapię opartą o klasyczny schemat GC lub schemat z zagęszczeniem dawki – ddGC [I, B]; - U chorych na przerzutowego raka urotelialnego z przeciwwskazaniami/brakiem dostępu do skojarzonego enfortumabu wedotyny z pembrolizumabem oraz przeciwwskazaniami do leczenia cisplatyną zalecane jest zastosowanie schematu GK [I, B]; - U chorych w stanie sprawności ECOG 2 z istotnymi klinicznie chorobami współistniejącymi oraz w stanie sprawności ECOG ≥ 3 zaleca się wyłącznie najlepsze leczenie objawowe [I, A]; - U chorych z nawrotem/uogólnieniem choroby ≥ 6 miesięcy od zakończenia chemioterapii okołoperacyjnej albo ≥ 12 miesięcy po zakończeniu immunoterapii uzupełniającej leczenie paliatywne należy prowadzić jak u chorych wcześniej nieleczonych [III, B];
<i>Zalecenia dotyczące raka urotelialnego pęcherza moczowego</i>	
PTOK/PTU 2022 (Polska) [Wysocki 2022]	- W przypadku braku przeciwwskazań w 1. linii leczenia zalecane są schematy chemioterapii oparte o cisplatynę (GC, HD-MVAC + G-CSF) [I, A]; - U chorych 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];
ESMO 2022/2024 (Europa) [Powles 2022, Powles 2024]	<i>Zalecenia dotyczące leczenia zaawansowanego i przerzutowego UC:</i> Jako preferowaną 1. linię leczenia w zaawansowanym lub przerzutowym raku urotelialnym, niezależnie od kwalifikacji do leczenia platyną zaleca się enfortumab wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem [I, A; ESMO-MCBS v1.1: 4; zatwierdzone przez FDA, niezatwierdzone przez EMA].

Kluczowe zalecenia

- Pacjenci, którzy nie mogą otrzymywać enfortumabu wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem powinni być leczeni **niwolumabem w skojarzeniu z sześcioma cyklami gemcytabiny i cisplatyny** (tylko jeśli pacjent kwalifikuje się do cisplatyny) [I, A; ESMO-MCBS v1.1: 2; zatwierdzone przez FDA i EMA] **lub sześcioma cyklami chemioterapii opartej na platynie (gemcytabina plus cisplatyna lub karboplatyna)** [I, A], a następnie **leczeniem podtrzymującym awelumabem** (dla guzów bez progresji) [I, A; ESMO-MCBS v1.1: 4];
- **ICI stosowane w monoterapii** mają ograniczoną rolę w leczeniu zaawansowanej choroby 1. linii i nie powinny być rutynowo zalecane [I, D];

EAU 2025
(Europa)

[Masson-Lecomte 2025,
Masson-Lecomte 2025a,
van der Heijden 2025, van
der Heijden 2025a]

Zalecenia dotyczące leczenia przerzutowego raka pęcherza moczowego:Leczenie 1. linii, jeśli pacjent kwalifikuje się do leczenia skojarzonego

- Należy zastosować skojarzenie **enfortumabu wedotyny z ICI pembrolizumabem** [rekomendacja: silna];
- Jeśli zastosowanie enfortumabu wedotyny jest przeciwwskazane lub jest on niedostępny należy zaproponować **CTH skojarzoną zawierającą platynę (cisplatynę lub karboplatynę w skojarzeniu z gemcytabiną)**, po których stosuje się **leczenie podtrzymujące ICI awelumabem** u pacjentów, u których po CTH osiągnięto co najmniej chorobę stabilną [rekomendacja: silna];
- Jeśli zastosowanie enfortumabu wedotyny jest przeciwwskazane lub jest on niedostępny, a pacjent kwalifikuje się do leczenia cisplatyną można rozważyć zastosowanie **cisplatyny/ gemcytabiny w skojarzeniu z ICI niwolumabem** [rekomendacja: silna];
- Jeśli występują przeciwwskazania do terapii ICI należy zastosować **CTH skojarzoną zawierającą platynę (cisplatynę lub karboplatynę w skojarzeniu z gemcytabiną)** [rekomendacja: silna];

Leczenie 1. linii, jeśli pacjent nie kwalifikuje się do leczenia skojarzonego

- Należy rozważyć zastosowanie monoterapii ICI – **pembrolizumabu lub atezolizumab**, jeśli stwierdza się wysoką ekspresję PD-1 [rekomendacja: słaba];

Zalecenia dotyczące leczenia przerzutowego raka górnych dróg moczowych:Leczenie 1. linii

- Należy zaoferować **enfortumab wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem** jako leczenie 1. linii pacjentów z chorobą zaawansowaną/przerzutową [rekomendacja: silna];

Leczenie 1. linii, jeśli pacjent kwalifikuje się do CTH związkami platyny i nie kwalifikuje się do leczenia enfortumabem wedotyny i pembrolizumabem

- Jeśli pacjent kwalifikuje się do leczenia związkami platyny należy zaproponować **CTH skojarzoną zawierającą platynę**, [rekomendacja: silna];
- Jeśli pacjent kwalifikuje się do leczenia cisplatyną należy zaproponować **CTH skojarzoną gemcytabiną, cisplatyną i niwolumabem** [rekomendacja: słaba];
- Jeśli pacjent kwalifikuje się do leczenia cisplatyną należy zaproponować **CTH skojarzoną gemcytabiną i cisplatyną lub HD-MVAC** [rekomendacja: silna];
- Jeśli pacjent nie kwalifikuje się do leczenia cisplatyną należy zaproponować **CTH karboplatyną i gemcytabiną** [rekomendacja: silna];
- Należy zaproponować **leczenie podtrzymujące awelumabem** pacjentom, u których nie doszło do progresji choroby po 4-6 cyklach CTH skojarzonej opartej na platynie [rekomendacja: silna];

Leczenie 1. linii, jeśli pacjent nie kwalifikuje się do jakiegokolwiek terapii skojarzonej

Padcev® (enfortumab wedotyny)

w skojarzeniu z pembrolizumabem, w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami

Kluczowe zalecenia

- Należy zaproponować ICI, **pembrolizumab lub atezolizumab** u chorych z ekspresją PD-L1 [rekomendacja: słaba];

NCCN 2025, wersja 1.2025 (USA)
[NCCN 1.2025] *Leczenie 1. linii miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego (stadium IV) raka pęcherza moczowego:*

- o preferowane:
 - **enfortumab wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem** [1];
- o inne rekomendowane:
 - **gemcytabina/cisplatyna**, a następnie, jeżeli nie ma progresji po 1. linii CTH – **leczenie podtrzymujące awelumabem** [1];
 - **niwolumab, gemcytabina, cisplatyna**, a następnie **leczenie podtrzymujące niwolumabem** [1];
 - **ddMVAC w osłonie G-CSF**, a następnie **leczenie podtrzymujące awelumabem** [1];
- o schematy użyteczne w wybranych sytuacjach klinicznych (w przypadku chorych niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną):
 - **gemcytabina/karboplatyna** a następnie, jeżeli nie ma progresji po 1. linii CTH – **leczenie podtrzymujące awelumabem** [1];
 - **pembrolizumab** w leczeniu pacjentów niekwalifikujących się do żadnego rodzaju CTH opartej na platynie) 2A];
 - **atezolizumab** (wyłącznie u pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance guza, lub u których nie można zastosować jakiegokolwiek CTH opartej na platynie, niezależnie od ekspresji PD-L1) [2B];

SEOM/SOGUG 2021
(Hiszpania)
[Valderrama 2022]

Zalecenia dotyczące leczenia miejscowo zaawansowanego oraz przerzutowego UC pęcherza moczowego

- W 1. linii leczenia systemowego standardem postępowania jest chemioterapia oparta na cisplatynie. Schemat **cisplatyna/gemcytabina** jest preferowany w stosunku do **MVAC** i **ddMVAC** ze względu na lepszy profil bezpieczeństwa [IA];
 - W przypadku pacjentów niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną preferowaną opcją leczenia pierwszego rzutu jest schemat **karboplatyna/gemcytabina** [IA];
 - Zgodnie z zakresem wskazania rejestracyjnego przyjętego przez EMA również **pembrolizumab** lub **atezolizumab** mogą być opcją leczenia dla pacjentów niekwalifikujących się do stosowania cisplatyny z wysokim poziomem ekspresji PD-L1 [IIIB];
- Terapia podtrzymująca **awelumabem** jest standardem leczenia pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie lub nie nastąpiła progresja po 4-6 cyklach chemioterapii pierwszej linii opartej na platynie (w schematach cisplatyna/gemcytabina lub karboplatyna/gemcytabina) [IA];

SITC 2021 (wytyczne międzynarodowe) [Galsky 2021]

Zalecenia dotyczące immunoterapii miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego pęcherza moczowego

- W 1. linii leczenia standardem postępowania jest **CHT oparta na pochodnych platyny**. U chorych niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną, niezależnie od ekspresji PD-L1 można **zastosować** atezolizumab lub **pembrolizumab** [LE: 2];
- Obecnie nie zaleca się stosowania skojarzenia ICI i CHT w tej grupie pacjentów;
- U chorych na miejscowo zaawansowanego lub mUC pęcherza moczowego, których nie doszło do progresji choroby w trakcie stosowanej w pierwszej linii leczenia chemioterapii opartej na pochodnych platyny zaleca się **leczenie podtrzymujące awelumabem** [LE: 2];
- Na każdym etapie leczenia chorym należy zaproponować udział w badaniach klinicznych;

Kluczowe zalecenia

CUA/GUMOC 2024 (Kanada) [Stecca 2024]	<i>Leczenie nieresekcyjnego, miejscowo zaawansowanego i przerzutowego UC</i> - Leczenie systemowe 1. linii: - preferowanym leczeniem 1. linii jest skojarzenie enfortumabu wedotyny z pembrolizumabem; - w przypadkach, gdy progresja choroby występuje ponad sześć miesięcy po zakończeniu adiuwantowej terapii inhibitorami punktów kontrolnych (ICI), opcje leczenia mogą obejmować skojarzenie enfortumabu wedotyny z pembrolizumabem, gemcytabiny z cisplatyną i niwolumabem lub – jeśli skojarzenie enfortumabu wedotyny z pembrolizumabem nie jest dostępne, a pacjent nie kwalifikuje się do leczenia cisplatyną – gemcytabiny z karboplatyną, po którym następuje leczenie podtrzymujące awelumabem. - u pacjentów kwalifikujących się do leczenia platyną, zastosowanie gemcytabiny z cisplatyną lub gemcytabiny z karboplatyną, a następnie leczenie podtrzymujące awelumabem u osób bez progresji choroby, pozostaje rozsądną alternatywą terapeutyczną. - u pacjentów niekwalifikujących się do leczenia platyną można rozważyć terapię pembrolizumabem, chemioterapię jednoskładnikową lub enfortumab wedotyny.
SIU-ICUD 2018 (międzynarodowe) [Merseburger 2019]	<i>Leczenie nieresekcyjnego lub przerzutowego UC pęcherza moczowego</i> <u>Leczenie 1. linii u pacjentów kwalifikujących się do leczenia cisplatyną:</u> - Zalecane stosowanie skojarzonej CTH opartej na cisplatynie: MVAC, ddMVAC lub GC [LOE 1, <i>Grade A</i>]. - W podejmowaniu decyzji można stosować stratyfikację wg czynników prognostycznych Bajorina [LOE 2, <i>Grade B</i>]. <u>Leczenie 1. linii u pacjentów niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną:</u> - U pacjentów z uszkodzeniem nerek, w zaawansowanym wieku lub złym stanie ogólnym, rekomendowanym leczeniem 1. linii jest CTH karboplatyna/gemcytabina [LOE 2, <i>Grade B</i>]. - Nie jest zalecane dodawanie paklitakselu ani innych leków do gemcytabiny/cisplatyny ani gemcytabiny/karboplatyny w tej grupie chorych [LOE 2, <i>Grade C</i>]. - U pacjentów niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną PD-L1(+) można rozważyć zastosowanie w 1. linii immunoterapię pembrolizumabem lub atezolizumabem – na podst. jednoramiennych badań II fazy [LOE 2, <i>Grade C</i>].

2.8.2 Finansowanie leczenia

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r., obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- w ramach katalogu chemioterapii w zakresie klasycznej chemioterapii, która zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej znajduje zastosowanie w leczeniu raka urotelialnego:
 - cisplatyna (ICD-10: C65-68), gemcytabina (ICD-10: C65-68), karboplatyna (ICD-10: C65-68), metotreksat (ICD-10: C67), doksorubicyna (ICD-10: C65-68) oraz paklitaksel (ICD-10: C67); oprócz tego, w powyższym wskazaniu finansowaniem ze środków publicznych, pomimo braku takiej rejestracji w Polsce (zastosowanie *off-label*), objęte są następujące chemioterapeutyki: cyklofosfamid (ICD-10: C65-68), dakarbazyna (ICD-10: C65-68), etopozyd (ICD-10: C65-68), ifosfamid (ICD-10: C65-68), irynotekan (ICD-10: C67) oraz winkrystyna (ICD-10: C65-68) i winorelbina (ICD-10: C65-68). Tabela 21 w załączniku 10.3 prezentuje zestawienie wskazań rejestracyjnych i refundacyjnych klasycznych chemioterapeutyków stosowanych w leczeniu raka urotelialnego w Polsce.
- w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)” (załącznik B.141.FM do MZ 18/12/2024; treść programu zamieszczono w załączniku 10.5) finansowane jest:
 - leczenie podtrzymujące pierwszego rzutu raka urotelialnego w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia u pacjentów, u których nie doszło do progresji choroby podczas stosowania chemioterapii paliatywnej opartej na pochodnych platyny z zastosowaniem awelumabu;
 - leczenie uzupełniające 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 R0¹ z zastosowaniem niwolumabu;
 - leczenie drugiej lub trzeciej linii 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

¹ zgodnie z kryterium: przeprowadzenie radykalnej cystektomii z cechą R0 w okresie do 120 dni przed włączeniem do leczenia (dotyczy jedynie raka urotelialnego pęcherza moczowego i moczowodu).

komórki 1 (PD-1) lub inhibitor ligandu programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1) z zastosowaniem enfortumabu wedotyny.

2.9 Niezaspokojone potrzeby zdrowotne (ang. *unmet needs*)

Rak pęcherza moczowego jest jednym z najpoważniejszych problemów zdrowotnych w zakresie chorób onkologicznych w Polsce (FWZ 2022). W ostatnich dekadach obserwuje się stopniowy wzrost liczby zachorowań, co może być związane ze starzeniem się populacji i wskazywać na potencjalny dalszy wzrost liczby zachorowań (Daneshmand 2021). W 2022 r. w Polsce odnotowano blisko 7 tys. nowych przypadków zachorowania na ten nowotwór, z czego większość u mężczyzn (KRN 2024), co może być rezultatem narażenia na czynniki ryzyka, takie jak palenie papierosów czy kontakt z substancjami chemicznymi w środowisku zawodowym, a także być związana z gospodarką hormonalną (Halaseh 2022). Nowotwór ten jest związany również bardzo niekorzystnym rokowaniem, co potwierdzają dane KRN i GLOBOCAN – w 2022 r. z powodu tego nowotworu zmarło 3 927 osób (KRN 2024); a analizując śmiertelność na tle innych państw Unii Europejskiej Polska plasowała się na 1 miejscu (GLOBOCAN 2022). Dodatkowo sytuację pogarsza, sygnalizowana przez ekspertów, niska świadomości społeczna choroby i czynników ryzyka jej rozwoju, opóźniające moment ich zgłoszenia się do lekarza i powodująca, że wielu chorych rozpoczyna leczenie w bardzo zaawansowanym stadium. Co istotne, w przypadku stadium przerzutowego odsetek 5-letnich przeżyć wynosi jedynie 5% (FWZ 2022).

Decyzja o postępowaniu terapeutycznym w ramach leczenia 1. linii u chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego rakiem urotelialnym ma kluczowe znaczenie dla dalszego przebiegu choroby i rokowania pacjentów. Możliwości leczenia pacjentów są ograniczone i różnią się w zależności od możliwości zakwalifikowania pacjenta do chemioterapii opartej na związkach platyny oraz statusu PD-1/PD-L1. Oszacowany dla Europy odsetek pacjentów z Ia/mUC, którzy otrzymują terapię 1. linii, wynosi od 45% do 85%, co oznacza, że wielu pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym nigdy nie otrzymuje leczenia 1. linii (EPAR Padcev 2024). Również w Polsce do 2022 r. nie istniał program lekowy umożliwiający zastosowanie innowacyjnych terapii dedykowanych tej grupie chorych. Standardowym leczeniem pierwszego rzutu, stosowanym w tej sytuacji u chorych polskich, jest chemioterapia oparta na cisplatynie (Książek 2022, Wysocki 2022), jednak nie wszyscy pacjenci się do niej kwalifikują ze względu na zły stan ogólny, upośledzoną czynność nerek lub choroby współistniejące. W takiej sytuacji istnieje możliwość rozpoczęcia leczenia w schematach z karboplatiną. Należy jednak podkreślić, że oba schematy z udziałem pochodnych platyn wiążą się z krótkotrwałym wydłużeniem życia pacjentów a ich znaczna toksyczność może uniemożliwiać rozpoczęcie lub kontynuację leczenia (EPAR Padcev 2024). Potwierdzają to obserwacje, w których ocenia się, że po otrzymaniu terapii początkowej mniej niż 50% pacjentów z Ia/mUC otrzyma leczenie 2. linii i gdzie zgon pacjenta jest często podawanym powodem, dla którego nie kontynuują oni terapii w ramach kolejnej linii (Morgans 2023).

Opisane powyżej aspekty wskazują na istnienie silnie niezaspokojonej potrzeby klinicznej w zakresie udostępnienia efektywnych metod leczenia chorych na Ia/mUC już od pierwszej linii terapii, tak by mogli oni otrzymać odpowiednie leczenie, które realnie wpłynie na ich jakość życia i rokowania. Odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym jest umożliwienie refundacji terapii skojarzonej enfortumabu wedotyny z pembrolizumabem. Działanie skojarzone enfortumabu wedotyny z pembrolizumabem umożliwia jednocześnie bezpośrednie niszczenie komórek nowotworowych oraz aktywację układu odpornościowego, co przekłada się na wyższą skuteczność terapeutyczną. Dla terapii tej w badaniach klinicznych III fazy *EV-302 (KEYNOTE-A39)* wykazano wysoką skuteczność tj. znamienne i klinicznie istotne wydłużenie przeżycia bez progresji choroby i przeżycia całkowitego u chorych na Ia/mUC. Co szczególnie istotne wyniki te były spójne w analizach podgrup, w tym w oparciu o możliwość zakwalifikowania pacjentów do leczenia cisplatyną, status ekspresji PD-(L)1, obecność lub brak przerzutów do wątroby (*Powles 2024a*) czy funkcjonowanie nerek (*Van Der Heijden 2024*). Zastosowanie ocenianego skojarzenia nie wpływało również negatywnie na jakość życia chorych (*EPAR Padcev 2024*).

3 Wybór populacji docelowej

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym enfortumab wedotyny (Padcev) jest stosowany w skojarzeniu z pembrolizumabem w pierwszej linii leczenia raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy kwalifikują się do chemioterapii opartej na pochodnych platyn (ChPL Padcev 2024). Natomiast zapis ChPL leku Keytruda (pembrolizumab) wskazuje, że w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny jest on wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu pierwszego rzutu raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami (ChPL Keytruda 2025). Zgodnie z uzasadnieniem Komitetu CHMP jednym z kryteriów kwalifikacji do badania EV-302 (KEYNOTE-A39) była co prawda możliwość zakwalifikowania pacjenta do leczenia CTH opartą na pochodnych platyny, jednak ostatecznie brzmienie wskazania dla skojarzenia enfortumabu wedotyny z pembrolizumabem obejmuje pacjentów niezależnie od możliwości zastosowania u nich związków platyny, co jest wynikiem ekstrapolacji wyników tej próby na występującą niezwykle rzadko populację pacjentów niekwalifikujących się do podania pochodnych platyny. Jako, iż możliwość zastosowania związków platyny nie stanowiła czynnika wpływającego na efektywność leczenia skojarzeniem enfortumabem wedotyny z pembrolizumabem Komitet CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka związanego z zastosowaniem tej terapii pozostaje dodatni bez względu na możliwość zastosowania u chorych pochodnych platyny (EPAR Keytruda 2024).

Z uwagi na powyższe w przedkładanych analizach przyjęto, że rozpatrywane wskazanie refundacyjne dotyczy zastosowania skojarzenia enfortumabu wedotyny z pembrolizumabem w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami, bez względu na możliwość kwalifikacji do leczenia CTH opartą na pochodnych platyny. Populacja ujęta we wskazaniu refundacyjnym, uszczegółowiona we wnioskowanym programie lekowym od-powiada więc populacji dla której oceniane skojarzenie zostało zarejestrowane. Proponowane zapisy programu lekowego umożliwiają również włączenie pacjentów, u których zastosowano immunoterapię adiuwantową inhibitorem PD-1 lub PD-L1, o ile nawrót nowotworu nastąpił po okresie dłuższym niż 12 miesięcy od zakończenia adiuwantowej immunoterapii. Jest to zgodne z polskimi wytycznymi, które wskazują, że chorych nawrotem ≥ 6 miesięcy od zakończenia chemioterapii okołooperacyjnej albo ≥ 12 miesięcy od immunoterapii uzupełniającej należy traktować jak chorych uprzednio nieleczonych (Wysocki 2024).

Rozpoczęcie leczenia enfortumabem wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem, zgodnie z kryteriami wnioskowanego programu lekowego wymaga spełnienia kryteriów ogólnych (wspólnych dla wszystkich substancji ujętych w programie) oraz kryteriów szczegółowych (właściwych dla ocenianego skojarzenia), wymienionych poniżej.

Kryteria ogólne:

- 1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie urotelialnego raka pęcherza moczowego lub miedniczki nerkowej lub cewki moczowej lub moczowodu lub gruczołu krokowego;
- 2) obecność zmian mierzalnych według kryteriów klasyfikacji RECIST 1.1 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.

Kryteria szczegółowe:

- 1) rak w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia;
- 2) brak wcześniejszego leczenia systemowego raka urotelialnego w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia;
- 3) wcześniejsze niestosowanie immunoterapii adiuwantowej inhibitorem PD-1 lub PD-L1 (nie dotyczy chorych z nawrotem nowotworu po okresie dłuższym niż 12 miesięcy od zakończenia adiuwantowej immunoterapii).

4 Liczebność populacji docelowej

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z rakiem urotelialnym (mUC) nieresekcyjnym lub z przerzutami, którzy nie otrzymali wcześniejszego leczenia systemowego w rozważanym wskazaniu, bez względu na możliwość kwalifikacji do leczenia chemioterapią opartą na pochodnych platyny.

Zgodnie z projektem wnioskowanego programu lekowego B.141.FM. „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)” wśród głównych kryteriów kwalifikacyjnych do leczenia enfortumabem wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem w ramach programu znajdują się:

- 1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie urotelialnego raka pęcherza moczowego lub miedniczki nerkowej lub cewki moczowej lub moczowodu lub gruczołu krokowego;
- 2) rak w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia;
- 3) stan sprawności 0-1 według kryteriów ECOG;
- 4) brak wcześniejszego leczenia systemowego raka urotelialnego w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia;
- 5) wcześniejsze niestosowanie immunoterapii adiuwantowej inhibitorem PD-1 lub PD-L1 (nie dotyczy chorych z nawrotem nowotworu po okresie dłuższym niż 12 miesięcy od zakończenia adiuwantowej immunoterapii).

Aktualnie w programie lekowym B.141.FM. refundowane są dwa inhibitory PD-1/PD-L1:

- inhibitor PD-L1 – awelumab (Bavencio), stosowany w pierwszej linii jako leczenie podtrzymujące pierwszego rzutu raka urotelialnego w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia u pacjentów, u których nie doszło do progresji choroby podczas stosowania chemioterapii paliatywnej opartej na pochodnych platyny;
- inhibitor PD-1 – niwolumab (Opdivo), stosowany w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$ i z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej cystektomii z cechą R0.

Na podstawie powyższego, populację docelową dla wnioskowanej technologii w warunkach polskich stanowią obecnie pacjenci:

- nie poddani leczeniu uzupełniającemu niwolumabem oraz nie poddani wcześniej leczeniu systemowemu raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami, lub
- poddani leczeniu uzupełniającemu niwolumabem i niedoświadczający nawrotu choroby w okresie do 12 miesięcy od zakończenia terapii niwolumabem oraz nie poddani wcześniej leczeniu systemowemu raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami.

Jako punkt wyjściowy oszacowań populacji docelowej przyjęto liczbę nowych zachorowań na raka pęcherza moczowego w Polsce (ICD-10: C67) według KRN i GLOBOCAN. Uwzględniając kolejno zaczerpnięte z literatury: udział raka urotelialnego w liczbie rozpoznanych C67, udział innych lokalizacji raka urotelialnego (ICD-10: C61, C65, C66, C68), odsetek rozpoznanych UC w stadium zaawansowanym i ryzyko progresji z wcześniejszych stadiów do stadium zaawansowanego, oszacowana roczna liczba chorych z nowo rozpoznanym zaawansowanym rakiem urotelialnym wyniosła 3 462 pacjentów w 2025 roku.

Wśród pacjentów z nowo rozpoznanym zaawansowanym rakiem urotelialnym, poddanych wcześniej terapii uzupełniającej niwolumabem, subpopulacja z nawrotem choroby do 12 miesięcy po zakończeniu leczenia stanowi grupę nie kwalifikującą się do leczenia w rozpatrywanym wskazaniu. Roczna liczebność tej grupy chorych w 2025 roku wyniosła 62 pacjentów.

Biorąc pod uwagę kolejne etapy oszacowania: leczenie pierwszej linii na etapie choroby zaawansowanej oraz stan sprawności ECOG w zakresie 0-1, **wielkość populacji docelowej dla wnioskowanej technologii**, oszacowano na **1 956 pacjentów** rocznie w 2025 roku.

Poszczególne etapy oszacowania aktualnej populacji docelowej dla terapii enfortumabem wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem przedstawia Tabela 11.

Tabela 11. Oszacowanie aktualnej liczebności populacji docelowej dla produktu leczniczego Padcev (enfortumab wedotyny) stosowanego w skojarzeniu z lekiem Keytruda.

Krok oszacowania	Wskaźnik epidemiologiczny / kryterium kwalifikacji	Odsetek (ze wskazanego kroku oszacowania)	Liczba pacjentów: 2025 r.	Źródło
<i>Populacja z zaawansowanym rakiem urotelialnym</i>				
1	Liczba nowych zachorowań na raka pęcherza u osób dorosłych (ICD-10: C67)	-	10 675	Prognoza na podst. Globocan i KRN
2	w tym: rak urotelialny	90% z (1)	9 608	<i>Chłosta 2013, Książek 2022, Martin 2016</i>
3	Inne lokalizacje raka urotelialnego (ICD-10: C61, C65, C66, C68)	8,9% / (100%-8,9%) z (2)	940	<i>Bhatt 2012, Eylert 2013</i>
4	Łączna liczba nowych zachorowań na raka urotelialnego (wszystkie lokalizacje)	-	10 548	Suma (2)+(3)

Krok oszacowania	Wskaźnik epidemiologiczny / kryterium kwalifikacji	Odsetek (ze wskazanego kroku oszacowania)	Liczba pacjentów: 2025 r.	Źródło
5	Liczba chorych w stopniu IV zaawansowania klinicznego w momencie diagnozy	19,2% z (4)	2 022	Aly 2020
6	Liczba chorych w stopniu I-III zaawansowania klinicznego w momencie diagnozy	80,8% z (4)	8 527	Aly 2020
7	W tym: chorzy, u których wystąpi progresja do stadium zaawansowanego	16,9% z (6)	1 441	Stein 2001
8	Łączna liczba nowych zachorowań na zaawansowanego raka urotelialnego	-	3 462	Suma (5)+(7)
Populacja z nawrotem do 12 mies. po zakończeniu leczenia niwolumabem w terapii uzupełniającej, (populacja niekwalifikująca się do leczenia terapią EV+P)				
9	rak naciekający błonę mięśniową z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ i z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej cystektomii z cechą R0	5,7% z (6)	488	Na podstawie AWA Opdivo 2023
10	Liczba chorych włączanych na terapię uzupełniającą inhibitorem PD-1 (niwolumabem)	50,3% z (9)	245	Prognoza na podst. danych NFZ i BIA Opdivo
11	Liczba chorych z nawrotem do 12 miesięcy po podaniu ostatniej dawki niwolumabu	25,3% z (10)	62	Modelowanie przepływu leczonych na podstawie krzywej DMFS z badania CheckMate 274 (Galsky 2024)
Populacja docelowa dla terapii EV+P				
12	Liczba chorych w stadium zaawansowanym: którzy nie zostali poddani leczeniu niwolumabem oraz liczba chorych poddanych leczeniu niwolumabem z wykluczeniem pacjentów z nawrotem do 12 miesięcy po podaniu ostatniej dawki niwolumabu	-	3 400	Różnica (8)-(11)
13	w tym: otrzymujący leczenie w pierwszej linii na etapie choroby zaawansowanej	71,6% z (12)	2 433	Geynisman 2022
14	w tym: stan sprawności ECOG 0-1	80,4% z (13)	1 956	Geynisman 2022
Liczebność populacji docelowej			1 956	

Realna wielkość aktualnej populacji docelowej wynosi **1 956 pacjentów** dla 2025 r. Szczegółowe oszacowanie zostanie przedstawione w analizie wpływu na budżet (BIA Padcev 2025).

5 Opis ocenianej interwencji – enfortumab wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem

Enfortumab wedotyny to koniugat przeciwciało-lek (ADC) ukierunkowany na nektynę-4, białko adhezyjne znajdujące się na powierzchni komórek raka urotelialnego. Składa się ono z w pełni ludzkiego przeciwciała IgG1 kappa, sprzężonego ze środkiem niszczącym mikrotubule MMAE za pośrednictwem maleimidokaproilo walino-cytrulinowego łącznika rozszczepianego przez proteazę (*ChPL Padcev 2024*). Pembrolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L (*ChPL Keytruda 2025*). Zastosowanie skojarzenia enfortumabu wedotyny z pembrolizumabem umożliwia oddziaływanie na dwa, odmienne, cele: nektynę-4 oraz PD-1, co prowadzi do aktywacji komórek układu odpornościowego i zwiększonej aktywności przeciwnowotworowej.

Na terenie Unii Europejskiej lek ten został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu 13 kwietnia 2022 r. (*KE Padcev 2022*), do stosowania w monoterapii w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor receptora programowanej śmierci komórki 1 lub inhibitor ligandu programowanej śmierci komórki 1 (*ChPL Padcev 2024*).

26 sierpnia 2024 r. Komisja Europejska wydała decyzję o rozszerzeniu wskazań rejestracyjnych dla leku Padcev o możliwość jego zastosowania w skojarzeniu z pembrolizumabem w pierwszej linii leczenia raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy kwalifikują się do chemioterapii opartej na pochodnych platyny (*KE Padcev 2024*).

Zalecana dawka enfortumabu wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem wynosi 1,25 mg/kg mc. (maksymalnie do 125 mg u pacjentów o masie ciała ≥ 100 kg) i podaje się ją we wlewie dożylnym przez 30 minut w 1. i 8. dniu każdego trzytygodniowego (21-dniowego) cyklu do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Zalecana dawka pembrolizumabu to 200 mg co 3 tygodnie albo 400 mg co 6 tygodni podawana we wlewie dożylnym przez 30 minut. Jeżeli oba leki są podawane tego samego dnia, pacjenci powinni otrzymać pembrolizumab po enfortumabie wedotyny (*ChPL Padcev 2024*).

Przeciwwskazania do zastosowania obejmują nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (Padcev: histydyna, histydyny chlorowodorek jednowodny, trehaloza

dwuwodna, polisorbat 20; Keytruda: L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, sacharoza, polisorbat 80 (E433), woda do wstrzykiwań).

5.1 Charakterystyki produktów leczniczych

Poniższe opracowania powstały w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Padcev z dnia 5 grudnia 2024 r. (*ChPL Padcev 2024*) oraz charakterystykę produktu leczniczego Keytruda z dnia 31 stycznia 2025 r. (*ChPL Keytruda 2025*).

Tabela 12. Charakterystyka produktu leczniczego Padcev (enfortumab wedotyny).

Charakterystyka produktu leczniczego- Padcev (enfortumab wedotyny)		
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Astellas Pharma Europe B.V. Sylviusweg 62 2333 BE Leiden Holandia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/21/1615/001 EU/1/21/1615/002
	Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia: 13.04.2022 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 5 grudnia 2024 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	Środki przeciwnowotworowe, inne środki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
	Kod ATC	L01FX13
	Dostępne preparaty	Padcev 20 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji Padcev 30 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Właściwości farmakodynamiczne Mechanizm działania Enfortumab wedotyny to koniugat przeciwciało-lek (ang. <i>Antibody Drug Conjugate</i> , ADC) ukierunkowany na nektynę-4, białko adhezyjne znajdujące się na powierzchni komórek raka urotelialnego. Składa się ono z w pełni ludzkiego przeciwciała IgG1 kappa, sprzężonego ze środkiem niszczącym mikrotubule MMAE za pośrednictwem maleimidokaproilo walino-cytrulinowego łącznika rozszczepianego przez proteazę. Dane niekliniczne sugerują, że aktywność przeciwnowotworowa enfortumabu wedotyny polega na wiązaniu ADC do komórek wykazujących ekspresję nektyny-4, a następnie internalizacji kompleksu ADC-nektyna-4 i uwolnieniu MMAE przez rozszczepienie proteolityczne. Uwolnienie MMAE rozrywa sieć mikrotubul w komórce, powodując następnie zatrzymanie cyklu

Padcev® (enfortumab wedotyny)

w skojarzeniu z pembrolizumabem, w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami

Charakterystyka produktu leczniczego- Padcev (enfortumab wedotyny)

komórkowego i śmierć komórki na drodze apoptozy. MMAE uwalniana z komórek, 12 na które jest ukierunkowany enfortumab wedotyny, może dyfundować do pobliskich komórek wykazujących niewielką ekspresję nektyny-4, powodując cytotoksyczną śmierć komórki.

Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja

Średnia szacowana objętość dystrybucji ADC w stanie stacjonarnym wynosiła 12,8 l po podaniu enfortumabu wedotyny w dawce 1,25 mg/kg mc. W warunkach *in vitro*, stopień wiązania MMAE z białkami osocza ludzkiego wahał się od 68% do 82%. MMAE prawdopodobnie nie wypiera leków wiążących się w dużym stopniu z białkami ani nie jest wypierana przez te produkty lecznicze. Badania w warunkach *in vitro* wskazują, że MMAE jest substratem glikoproteiny P.

Metabolizm

Niewielka część MMAE uwalniana z enfortumabu wedotyny ulega metabolizmowi. Dane z badań w warunkach *in vitro* wskazują, że metabolizm MMAE odbywa się głównie na drodze utleniania przez CYP3A4.

Eliminacja

Średni klirens ADC i niesprężonej MMAE u pacjentów wynosiły odpowiednio 0,11 l/h i 2,11 l/h. Spadek stężenia ADC w fazie eliminacji opisywała funkcja wielowykładnicza z okresem półtrwania równym 3,6 dnia. Wydaje się, że eliminacja MMAE jest ograniczona szybkością uwalniania z enfortumabu wedotyny. Spadek stężenia MMAE w fazie eliminacji opisywała funkcja wielowykładnicza z okresem półtrwania równym 2,6 dnia.

Wydalenie

MMAE wydala się głównie w kale i w mniejszym stopniu w moczu. Po podaniu pojedynczej dawki innego ADC, który zawierał MMAE, około 24% całkowitej ilości podanej MMAE stwierdzono w kale i w moczu w postaci niezmienionej MMAE przez okres 1 tygodnia. Większość odzyskanej MMAE wydalała się w kale (72%). Oczekuje się, że po podaniu enfortumabu wedotyny profil wydalania MMAE będzie podobny.

Specjalne grupy pacjentów

Osoby starsze

Analiza populacyjna danych farmakokinetycznych wskazuje, że wiek [zakres: od 24 do 90 lat; 60% (450/748) >65 lat, 19% (143/748) >75 lat] nie ma istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę enfortumabu wedotyny.

Rasa i płeć

Na podstawie analizy populacyjnej danych farmakokinetycznych stwierdzono, że rasa [69% (519/748) biała, 21% (158/748) azjatycka, 1% (10/748) czarna i 8% (61/748) inna lub nieznana] ani płeć [73% (544/748) mężczyźni] nie miały istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę enfortumabu wedotyny.

Zaburzenia czynności nerek

Farmakokinetykę ADC i niesprężonej MMAE oceniano po podaniu enfortumabu wedotyny w dawce 1,25 mg/kg mc. pacjentom z łagodnymi (CrCL >60–90 ml/min; n = 272), umiarkowanymi (CrCL = 30–60 ml/min; n = 315) i ciężkimi (CrCL 15–<30 ml/min; n = 25) zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek nie obserwowano znaczących różnic AUC ekspozycji na ADC lub niesprężoną MMAE w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Enfortumabu wedotyny nie oceniano u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (CrCL <15 ml/min).

Zaburzenia czynności wątroby

Na podstawie analizy populacyjnej danych farmakokinetycznych, wykorzystując dane z badań klinicznych z udziałem pacjentów z rakiem urotelialnym z przerzutami nie stwierdzono istotnych różnic między ekspozycją ADC. U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina całkowita od 1 do 1,5 × GGN

Charakterystyka produktu leczniczego- Padcev (enfortumab wedotyny)	
Wskazanie	i dowolna aktywność AST lub bilirubina całkowita $\leq$GGN i AST $>$GGN, n = 65) obserwowano 37% wzrost wartości AUC niesprężonej MMAE w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby. Enfortumab wedotyny badano jedynie u ograniczonej liczby pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (n = 3) i nie badano u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Wpływ umiarkowanych lub ciężkich zaburzeń czynności wątroby (bilirubina całkowita $>1,5 \times$ GGN i dowolna aktywność AST) lub przeszczepienia wątroby na farmakokinetykę ADC lub niesprężonej MMAE nie jest znany. <i>Przewidywania modelowania farmakokinetycznego oparte na fizjologii</i> Przewiduje się, że jednoczesne stosowanie enfortumabu wedotyny z ketokonazolem (skojarzony inhibitor P-gp i silny inhibitor CYP3A) zwiększy wartość Cmax niesprężonej MMAE i w niewielkim stopniu wartość AUC bez zmiany ekspozycji na ADC. Przewiduje się, że jednoczesne stosowanie enfortumabu wedotyny z ryfampicyną (skojarzony induktor P-gp i silny induktor CYP3A) zmniejszy wartość Cmax niesprężonej MMAE i w niewielkim stopniu wartość AUC bez zmiany ekspozycji na ADC. Pełen wpływ ryfampicyny na Cmax MMAE w modelu PBPK może być niedoszacowany. Przewiduje się, że jednoczesne stosowanie enfortumabu wedotyny nie wpłynie na ekspozycję na midazolam (czuły substrat CYP3A). Badania w warunkach <i>in vitro</i> z użyciem mikrosomów wątroby człowieka wskazują, że MMAE hamuje CYP3A4/5, ale nie wpływa na inne izoformy CYP450. MMAE nie indukowała głównych enzymów CYP450 w ludzkich hepatocytach. <i>Badania w warunkach in vitro</i> Dane z badań w warunkach <i>in vitro</i> wskazują, że MMAE jest substratem, ale nie inhibitorem, białka transportującego pompy lekowej glikoproteiny P (P-gp). W badaniach w warunkach <i>in vitro</i> ustalono, że MMAE nie była substratem białka oporności raka piersi (ang. Breast Cancer Resistance Protein (BCRP), białka oporności wielolekowej 2 (ang. <i>Multidrug Resistance-Associated Protein 2</i>, MRP2), polipeptydu transportującego aniony organiczne 1B1 (ang. <i>Organic Anion Transporting Polypeptide 1B1</i> (OATP1B1) lub 1B3 (OATP1B3), nośnika 2 kationów organicznych (ang. <i>Organic Cation Transporter 2</i>, OCT2) ani nośnika 1 (ang. <i>Organic Anion Transporter 1</i>, OAT1) lub 3 (OAT3) anionów organicznych. MMAE nie była inhibitorem pompy eksportującej kwasy żółciowe (ang. <i>Bile Salt Export Pump</i>, BSEP), P-gp, BCRP, MRP2, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 ani OATP1B3 w stężeniach istotnych klinicznie. • Produkt leczniczy Padcev w skojarzeniu z pembrolizumabem jest wskazany w pierwszej linii leczenia raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy kwalifikują się do chemioterapii opartej na pochodnych platyny. • Produkt leczniczy Padcev jest wskazany w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor receptora programowanej śmierci komórki 1 lub inhibitor ligandu programowanej śmierci komórki 1 (patrz punkt 5.1 ChPL).
	Leczenie produktem leczniczym Padcev powinien rozpocząć i nadzorować lekarz mający doświadczenie w stosowaniu terapii przeciwnowotworowych. Przed rozpoczęciem leczenia należy zapewnić dobry dostęp żylny (patrz punkt 4.4 ChPL).
	Dawkowanie Zalecana dawka enfortumabu wedotyny w monoterapii wynosi 1,25 mg/kg mc. (maksymalnie do 125 mg u pacjentów o masie ciała ≥ 100 kg) i podaje się ją we wlewie dożylnym przez 30 minut w 1., 8. i 15. dniu 28-dniowego cyklu do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Zalecana dawka enfortumabu wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem wynosi 1,25 mg/kg mc. (maksymalnie do 125 mg u pacjentów o masie ciała ≥ 100 kg) i podaje się ją we wlewie dożylnym przez 30 minut w 1. i 8. dniu każdego trzytygodniowego (21-dniowego) cyklu do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Zalecana dawka pembrolizumabu to 200 mg co 3 tygodnie albo 400 mg co 6 tygodni podawana we

Charakterystyka produktu leczniczego- Padcev (enfortumab wedotyny)

wlewie dożylnym przez 30 minut. Jeżeli oba leki są podawane tego samego dnia, pacjenci powinni otrzymać pembrolizumab po enfortumabie wedotyny. Dodatkowe informacje na temat dawkowania pembrolizumabu, patrz ChPL pembrolizumabu.

Tabela 1. Zalecane zmniejszenie dawki w przypadku działań niepożądanych:

	Stopień zmniejszenia dawki
Dawka początkowa	1,25 mg/kg mc. do 125 mg
Pierwsze zmniejszenie dawki	1,0 mg/kg mc. do 100 mg
Drugie zmniejszenie dawki	0,75 mg/kg mc. do 75 mg
Trzecie zmniejszenie dawki	0,5 mg/kg mc. do 50 mg

Modyfikacje dawki

Tabela 2. Przerwanie, zmniejszenie i odstawienie dawki u pacjentów z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami:

Działanie niepożądane	Ciężkość*	Modyfikacja dawki*
Reakcje skórne	Podejrzewany zespół Stevensa-Johnsona (ang. <i>StevensJohnson Syndrome, SJS</i>) lub martwica toksyczno-rozplywna naskórka (ang. <i>Toxic Epidermal Necrolysis, TEN</i>), lub zmiany pęcherzowe	Natychmiast wstrzymać podawanie i objąć pacjenta opieką specjalistyczną
	Potwierdzony SJS lub TEN Stopień 4. lub nawracający stopień 3.	Zakończyć leczenie
	Pogorszenie stopnia 2. Stopień 2. z gorączką Stopień 3.	- Wstrzymać podawanie do uzyskania stopnia ≤1. - Rozważyć objęcie pacjenta opieką specjalistyczną 4 - Wznowić podawanie w tej samej dawce lub rozważyć zmniejszenie dawki o jeden stopień (patrz Tabela 1)
Hiperglikemia	Glikemia >13,9 mmol/l (>250 mg/dl)	- Wstrzymać podawanie, dopóki zwiększone stężenie glukozy nie zmniejszy się do wartości ≤13,9 mmol/l (≤250 mg/dl) - Wznowić leczenie w tej samej dawce
Nieinfekcyjne zapalenie płuc/śródmięszowa choroba płuc (ang.	Stopień 2	Wstrzymać podawanie do uzyskania stopnia ≤1., następnie wznowić podawanie w tej samej dawce lub rozważyć zmniejszenie dawki o jeden stopień (patrz Tabela 1)

Charakterystyka produktu leczniczego- Padcev (enfortumab wedotyny)

<i>interstitial lung disease, ILD)</i>	Stopień ≥ 3 .	Zakończyć leczenie
Neuropatia obwodowa	Stopień 2	- Wstrzymać podawanie do uzyskania stopnia ≤ 1. - W przypadku pierwszego wystąpienia wznowić leczenie w tej samej dawce - W przypadku nawrotu wstrzymać podawanie do uzyskania stopnia ≤ 1., a następnie wznowić leczenie w dawce zmniejszonej o jeden stopień (patrz Tabela 1)
	Stopień ≥ 3 .	Zakończyć leczenie

*Toksyczności oceniano według Wspólnych Kryteriów Terminologii Zdarzeń Niepożądanych National Cancer Institute (ang. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI-CTCA), wersja 5,0, zgodnie z którymi stopień 1. oznacza nasilenie łagodne, stopień 2. umiarkowane, stopień 3. ciężkie, a stopień 4. zagrażające życiu

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w wieku ≥ 65 lat (patrz punkt 5.2 ChPL).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi [klirens kreatyniny (ang. *Creatinine Clearance*, CrCL) >60 – 90 ml/min], umiarkowanymi (CrCL 30 – 60 ml/min) ani ciężkimi (CrCL 15 – <30 ml/min) zaburzeniami czynności nerek. Enfortumabu wedotyny nie oceniano u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (CrCL <15 ml/min) (patrz punkt 5.2 ChPL).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby [bilirubina całkowita od 1 do $1,5 \times$ górnej granicy normy (GGN) i dowolna aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AST) lub bilirubina całkowita $\leq$ GGN i AST $>$ GGN]. Enfortumab wedotyny oceniano tylko w ograniczonej grupie pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Należy spodziewać się, że zaburzenia czynności wątroby zwiększają ogólnoustrojową ekspozycję na MMAE (lek cytotoksyczny); dlatego też należy ściśle monitorować pacjentów w kierunku potencjalnych działań niepożądanych. Ze względu na niewielką liczbę danych dotyczących pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie można podać konkretnych zaleceń dotyczących dawkowania (patrz punkt 5.2 ChPL).

Dzieci i młodzież

Enfortumab wedotyny nie ma zastosowania u dzieci i młodzieży w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Padcev podaje się dożylnie. Zalecana dawka musi być podawana we wlewie dożylnym przez 30 minut. Enfortumabu wedotyny nie można podawać we wstrzyknięciu dożylnym ani w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus). Instrukcja dotycząca rekonstytucji i rozcieńczenia produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6 ChPL.

Charakterystyka produktu leczniczego- Padcev (enfortumab wedotyny)	
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL. Identyfikowalność W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy dokładnie odnotować nazwę i numer serii podawanego produktu. Reakcje skórne Reakcje skórne związane z podawaniem enfortumabu wedotyny są wynikiem jego wiązania do nektyny-4 ulegającej ekspresji w skórze. W przypadku wystąpienia gorączki lub objawów grypopodobnych, które mogą być pierwszymi objawami ciężkiej reakcji skórnej, należy obserwować pacjentów. Donoszono o występowaniu reakcji skórnych o nasileniu łagodnym do umiarkowanego w związku ze stosowaniem enfortumabu wedotyny, głównie w postaci wysypki plamisto-grudkowej. Częstość występowania reakcji skórnych była większa, gdy enfortumab wedotyny podawano w skojarzeniu z pembrolizumabem w porównaniu do enfortumabu wedotyny podawanego w monoterapii (patrz punkt 4.8 ChPL). U pacjentów leczonych enfortumabem wedotyny występowały również skórne działania niepożądane o ciężkim nasileniu, w tym SJS i TEN, ze skutkiem śmiertelnym, głównie w trakcie pierwszego cyklu leczenia. Należy monitorować pacjentów w kierunku reakcji skórnych, począwszy od pierwszego cyklu i przez cały czas leczenia. W przypadku wystąpienia reakcji skórnych o nasileniu łagodnym do umiarkowanego można rozważyć odpowiednie leczenie, takie jak miejscowe podawanie kortykosteroidów i podawanie leków przeciwhistaminowych. W razie podejrzenia SJS lub TEN, lub w przypadku wystąpienia zmian pęcherzowych należy natychmiast wstrzymać leczenie i objąć pacjentów opieką specjalistyczną; potwierdzenie histologiczne, w tym rozważenie wykonania kilku biopsji, ma kluczowe znaczenie dla wczesnego rozpoznania, ponieważ diagnoza i interwencja mogą poprawić rokowanie. Należy trwale odstawić produkt leczniczy Padcev w przypadku potwierdzenia SJS lub TEN, reakcji stopnia 4. lub nawracających ciężkich reakcji skórnych. W przypadku pogorszenia reakcji stopnia 2., wystąpienia reakcji stopnia 2. z gorączką lub wystąpienia reakcji skórnych stopnia 3. należy wstrzymać leczenie do uzyskania stopnia ≤ 1. i rozważyć objęcie pacjentów opieką specjalistyczną. Wznowić leczenie w tej samej dawce lub rozważyć zmniejszenie dawki o jeden stopień (patrz punkt 4.2 ChPL). Nieinfekcyjne zapalenie płuc/ILD U pacjentów leczonych enfortumabem wedotyny występowały nieinfekcyjne zapalenie płuc/ILD o ciężkim nasileniu, zagrażające życiu lub prowadzące do zgonu. Częstość występowania nieinfekcyjnego zapalenia płuc/ILD, w tym zdarzeń o ciężkim nasileniu, była większa podczas podawania enfortumabu wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem w porównaniu do enfortumabu wedotyny podawanego w monoterapii (patrz punkt 4.8 ChPL). Pacjentów należy monitorować w kierunku przedmiotowych i podmiotowych objawów nieinfekcyjnego zapalenia płuc/ILD, takich jak niedotlenienie, kaszel, duszność lub nacieki śródmiąższowe w badaniach radiologicznych. W przypadku zdarzeń stopnia ≥ 2. należy podać kortykosteroidy (np. prednizon lub jego odpowiednik w dawce początkowej 1-2 mg/kg mc./dobę, którą następnie należy stopniowo zmniejszać). Należy wstrzymać leczenie produktem leczniczym Padcev w przypadku nieinfekcyjnego zapalenia płuc/ILD stopnia 2. i rozważyć zmniejszenie dawki. Należy zakończyć leczenie produktem leczniczym Padcev w przypadku nieinfekcyjnego zapalenia płuc/ILD stopnia ≥ 3. (patrz punkt 4.2 ChPL). Hiperglikemia Hiperglikemia i kwasica ketonowa cukrzycowa (ang. <i>Diabetic Ketoacidosis</i>, DKA), w tym przypadki zgonów, występowały u pacjentów z cukrzycą w wywiadzie lub bez niej, leczonych enfortumabem wedotyny (patrz punkt 4.8 ChPL). Hiperglikemia występowała częściej u pacjentów z wcześniej istniejącą hiperglikemią lub wysokim wskaźnikiem masy ciała (BMI ≥ 30 kg/m²). Pacjentów ze stężeniem HbA1c $\geq 8\%$ w punkcie wyjściowym wykluczono z badań klinicznych. Przed podaniem dawki i okresowo przez cały czas trwania leczenia zgodnie ze wskazaniami klinicznymi należy monitorować stężenie glukozy u pacjentów z cukrzycą lub narażonych na ryzyko cukrzycy bądź hiperglikemii. Jeżeli stężenie glukozy jest podwyższone, tj. ma wartość $>13,9$ mmol/l (>250 mg/dl), należy odstawić produkt leczniczy Padcev do czasu aż stężenie glukozy nie zmniejszy się do wartości $\leq 13,9$ mmol/l (≤ 250 mg/dl) i wdrożyć odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.2 ChPL).
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	

Charakterystyka produktu leczniczego- Padcev (enfortumab wedotyny)

Ciężkie zakażenia

Donoszono o występowaniu ciężkich zakażeń, takich jak posocznica (w tym przypadków śmiertelnych) u pacjentów leczonych enfortumabem wedotyny. Podczas leczenia należy ściśle monitorować pacjentów w kierunku pojawienia się ewentualnych ciężkich zakażeń.

Neuropatia obwodowa

Podczas podawania enfortumabu wedotyny występowała neuropatia obwodowa, głównie neuropatia obwodowa czuciowa, w tym reakcje stopnia ≥ 3 . (patrz punkt 4.8 ChPL). Pacjentów z wcześniej istniejącą neuropatią obwodową stopnia ≥ 2 . wykluczono z badań klinicznych. Pacjentów należy monitorować w kierunku wystąpienia objawów lub nasilenia istniejącej neuropatii obwodowej, ponieważ tacy pacjenci mogą wymagać opóźnienia w podawaniu, zmniejszenia dawki lub odstawienia enfortumabu wedotyny (patrz Tabela 1). Produkt leczniczy Padcev należy trwale odstawić w przypadku neuropatii obwodowej stopnia ≥ 3 . (patrz punkt 4.2 ChPL).

Zaburzenia oka

U pacjentów leczonych enfortumabem wedotyny występowały zaburzenia oka, głównie zespół suchego oka (patrz punkt 4.8 ChPL). Należy monitorować pacjentów w kierunku zaburzenia oka. W ramach profilaktyki zespołu suchego oka należy rozważyć podawanie sztucznych łez i skierowanie na badanie okulistyczne, jeżeli objawy oczne nie ustąpiły lub uległy pogorszeniu.

Wynaczynienie w miejscu podania wlewu

W przypadku wynaczynienia obserwowano uszkodzenie skóry i tkanek miękkich po podaniu enfortumabu wedotyny (patrz punkt 4.8 ChPL). Przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Padcev należy zapewnić dobry dostęp żylny i w trakcie podawania monitorować możliwe wynaczynienia w miejscu podania wlewu. Jeżeli nastąpi wynaczynienie, należy przerwać wlew i monitorować pacjenta w kierunku wystąpienia działań niepożądanych.

Toksyczność dla zarodka lub płodu i antykoncepcja

Kobiety w ciąży należy poinformować o potencjalnym ryzyku dla płodu (patrz punkty 4.6 i 5.3 ChPL). Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić wykonanie testu ciążowego w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem leczenia enfortumabem wedotyny, stosowanie skutecznej metody antykoncepcji 7 w trakcie leczenia i przez co najmniej 12 miesięcy od zakończenia leczenia. Zaleca się, aby mężczyźni leczeni enfortumabem wedotyny nie spłodzili dziecka w czasie trwania leczenia i przez okres do 9 miesięcy od podania ostatniej dawki produktu leczniczego Padcev.

Informacja dla pacjenta

Lekarz przepisujący Padcev ma obowiązek omówić z pacjentem ryzyka związane z leczeniem tym produktem leczniczym, w tym z leczeniem skojarzonym z pembrolizumabem. Każdorazowo po przepisaniu leku pacjent powinien otrzymać ulotkę dla pacjenta oraz kartę dla pacjenta.

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

Leczenie produktem leczniczym Padcev powinien rozpocząć i nadzorować lekarz mający doświadczenie w stosowaniu terapii przeciwnowotworowych. Przed rozpoczęciem leczenia należy zapewnić dobry dostęp żylny.

Tabela 13. Charakterystyka produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab).

Charakterystyka produktu leczniczego – Keytruda (pembrolizumab)	
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 2031 BN Haarlem Holandia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu EU/1/15/1024/002 EU/1/15/1024/003
	Daty Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 lipca 2015 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 marca 2020 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 31 stycznia 2025 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna Leki przeciwnowotworowe, inhibitory PD-1/PD-L1 (białko programowanej śmierci komórki 1/ligand śmierci 1)
	Kod ATC L01FF02
	Dostępne preparaty Keytruda 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.
	Właściwości farmakodynamiczne Mechanizm działania Produkt leczniczy Keytruda jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T. Produkt leczniczy Keytruda wzmacnia odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zahamowanie wiązania PD-1 z PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikrośrodkowisku guza.
	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne Antyangiogenne działanie lenwatynibu (inhibitor kinaz tyrozynowych TKI) w skojarzeniu z pobudzającym układ immunologiczny działaniem pembrolizumabu (anty-PD-1) wpływa na mikrośrodkowisko guza, w którym większa aktywacja limfocytów T pomaga zwalczyć pierwotną i nabytą oporność na immunoterapię i może poprawić odpowiedzi guza w porównaniu z odpowiedziami na każdy produkt leczniczy stosowany w monoterapii. W badaniach nieklinicznych z zastosowaniem modeli mysich wykazano, że inhibitory PD-1 podawane z inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI) wykazały zwiększone działanie przeciwnowotworowe w porównaniu z każdym z nich stosowanym w monoterapii.
	Właściwości farmakokinetyczne

Padcev® (enfortumab vedotyny)

w skojarzeniu z pembrolizumabem, w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami

Charakterystyka produktu leczniczego – Keytruda (pembrolizumab)

Farmakokinetykę pembrolizumabu oceniano u 2993 pacjentów z przerzutami lub z nieoperacyjnym czerniakiem, NDRP lub rakiem, którzy otrzymywali pembrolizumab w zakresie dawek od 1 do 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie, od 2 do 10 mg/kg mc. co 3 tygodnie lub 200 mg co 3 tygodnie.

Wchłanianie

Pembrolizumab jest podawany dożylnie, wykazuje zatem całkowitą dostępność biologiczną bezpośrednio po podaniu.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji pembrolizumabu w stanie stacjonarnym jest niewielka (~6,0 l; CV: 20%), co potwierdza występowanie ograniczonej pozanaczyniowej dystrybucji leku. Zgodnie z oczekiwaniami jako przeciwciało pembrolizumab nie wiąże się z białkami osocza w sposób swoisty.

Metabolizm

Pembrolizumab ulega katabolizmowi w sposób niespecyficzny; metabolizm leku nie przyczynia się do jego eliminacji.

Eliminacja

Wartość klirensu ustrojowego (CL) pembrolizumabu jest o około 23% mniejsza (średnia geometryczna, 195 ml na dobę [CV%: 40%]) po osiągnięciu maksymalnej zmiany w stanie stacjonarnym w porównaniu z wartością uzyskaną po podaniu pierwszej dawki (252 ml na dobę [CV%: 37%]); to zmniejszenie wartości CL z upływem czasu nie jest uważane za znaczące klinicznie. Średnia geometryczna (CV%) okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi 22 dni (32%) w stanie stacjonarnym.

Liniowość lub nieliniowość

Ekspozycja na pembrolizumab oceniana na podstawie stężeń maksymalnych (C_{max}) lub pola powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie (ang. AUC, *Area Under the Curve*) zwiększała się proporcjonalnie do dawki w zakresie skutecznych dawek leku. Stężenie pembrolizumabu w stanie stacjonarnym osiągnęto przed upływem 16 tygodni w przypadku podawania w dawkach wielokrotnych co 3 tygodnie, a kumulacja ogólnoustrojowa wzrosła 2,1-krotnie. Mediana wartości stężenia minimalnego w stanie stacjonarnym (C_{min}) w przedziale dawkowania wynosiła około 22 µg/ml podczas stosowania dawki 2 mg/kg mc. co 3 tygodnie i 29 µg/ml podczas stosowania dawki 200 mg co 3 tygodnie. Mediana pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu w stanie stacjonarnym w okresie 3 tygodni (AUC0-3tyg.) wynosiła 794 µg•dobę/ml podczas stosowania dawki 2 mg/kg mc. co 3 tygodnie i 1053 µg•dobę/ml podczas stosowania dawki 200 mg co 3 tygodnie.

Po podaniu pembrolizumabu w dawce wynoszącej 200 mg co 3 tygodnie u pacjentów z klasycznym chłoniakiem Hodgkina mediana wartości C_{min} w stanie stacjonarnym była do 40% wyższa niż u pacjentów z innymi rodzajami nowotworów leczonych tą samą dawką; jednak zakres minimalnych wartości stężeń w przedziale dawkowania jest podobny. Nie stwierdzono zauważalnych różnic mediany C_{max} w przypadku klasycznego chłoniaka Hodgkina i w nowotworach innego rodzaju. Na podstawie dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania w leczeniu klasycznego chłoniaka Hodgkina i nowotworów innego rodzaju wykazano, że różnice te nie są znaczące klinicznie.

Szczególne grupy pacjentów

Wpływ różnych współzmiennych na farmakokinetykę pembrolizumabu oceniano w analizach farmakokinetyki populacyjnej. Dla następujących czynników nie wykazano występowania istotnego klinicznie wpływu na klirens pembrolizumabu: wiek (w przedziale 15-94 lat), płeć, rasa, łagodne lub umiarkowane zaburzenie czynności nerek, łagodne lub umiarkowane zaburzenie czynności wątroby oraz masa guza. Związek między masą ciała a klirensem stanowi argument za zastosowaniem stałej dawki lub dawki ustalonej na podstawie masy ciała w celu uzyskania odpowiedniej i podobnej kontroli ekspozycji. Narażenie na pembrolizumab w przypadku podawania dawki ustalonej na podstawie masy ciała wynoszącej 2 mg/kg mc. co 3 tygodnie dzieciom i młodzieży (w wieku ≥3 do 17 lat) są porównywalne do narażenia obserwowanego u dorosłych, którym podawano tę samą dawkę.

Charakterystyka produktu leczniczego – Keytruda (pembrolizumab)

Wskazanie

Zaburzenia czynności nerek: Wpływ zaburzenia czynności nerek na klirens pembrolizumabu oceniano w analizach farmakokinetyki populacyjnej w grupie pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Porównanie pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek z pacjentami z ich prawidłową czynnością nie wykazało występowania istotnych klinicznie różnic dotyczących klirensu pembrolizumabu. Nie prowadzono badań pembrolizumabu z udziałem pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 4.2 ChPL).

Zaburzenia czynności wątroby: Wpływ zaburzenia czynności wątroby na klirens pembrolizumabu oceniano w analizach farmakokinetyki populacyjnej w grupie pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby [zgodnie z kryteriami oceny zaburzeń czynności wątroby amerykańskiego Narodowego Instytutu Raka (ang. NCI, *National Cancer Institute*)] w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby. Porównanie pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby z pacjentami z jej prawidłową czynnością nie wykazało występowania istotnych klinicznie różnic dotyczących klirensu pembrolizumabu. Nie prowadzono badań pembrolizumabu z udziałem pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.2 ChPL).

Czerniak

- Produkt leczniczy Keytruda w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej z zaawansowanym (nieoperacyjnym lub z przerzutami) czerniakiem.
- Produkt leczniczy Keytruda w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej z czerniakiem w stopniu zaawansowania IIB, IIC lub III, po całkowitej resekcji (patrz punkt 5.1 ChPL).

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)

- Produkt leczniczy Keytruda w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne platyny jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie kontynuowany w monoterapii jako leczenie adjuwantowe, jest wskazany do stosowania w leczeniu resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuc z wysokim ryzykiem nawrotu u osób dorosłych (kryteria wyboru, patrz punkt 5.1 ChPL).
- Produkt leczniczy Keytruda w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym osób dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny (kryteria wyboru, patrz punkt 5.1 ChPL).
- Produkt leczniczy Keytruda w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (ang. TPS, *tumour proportion score*) wynosi $\geq 50\%$ i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej.
- Produkt leczniczy Keytruda w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej.
- Produkt leczniczy Keytruda w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem lub nab-paklitakselem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych.
- Produkt leczniczy Keytruda w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS $\geq 1\%$, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii. U pacjentów z dodatnim wynikiem mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej, przed podaniem produktu leczniczego Keytruda należy również zastosować terapię celowaną.

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

Charakterystyka produktu leczniczego – Keytruda (pembrolizumab)

- Produkt leczniczy Keytruda w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ang. ASCT, *autologous stem cell transplant*), lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, gdy ASCT nie jest opcją leczenia.

Rak urotelialny

- **Produkt leczniczy Keytruda w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu pierwszego rzutu raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami.**
- Produkt leczniczy Keytruda w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny (patrz punkt 5.1 ChPL).
- Produkt leczniczy Keytruda w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których łączny wynik pozytywny (ang. CPS, *Combined Positive Score*) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 (patrz punkt 5.1 ChPL).

Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi (ang. HNSCC, *head and neck squamous cell carcinoma*)

- Produkt leczniczy Keytruda w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-fluorouracylu (5-FU) jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 (patrz punkt 5.1 ChPL).
- Produkt leczniczy Keytruda w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi nawrotowego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS $\geq 50\%$ w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu (patrz punkt 5.1 ChPL).

Rak nerkowokomórkowy (ang. RCC, *renal cell carcinoma*)

- Produkt leczniczy Keytruda w skojarzeniu z aktywnym jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych (patrz punkt 5.1 ChPL).
- Produkt leczniczy Keytruda w skojarzeniu z lenwatinibem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych (patrz punkt 5.1 ChPL).
- Produkt leczniczy Keytruda w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym u osób dorosłych z rakiem nerkowokomórkowym ze zwiększonym ryzykiem nawrotu po nefrektomii lub po nefrektomii i resekcji zmian przerzutowych (kryteria wyboru, patrz punkt 5.1 ChPL).

Nowotwory z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. MSI-H, *microsatellite instability high*) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR, *mismatch repair deficient*)

Rak jelita grubego (ang. CRC, *colorectal cancer*)

- Produkt leczniczy Keytruda w monoterapii jest wskazany do stosowania u osób dorosłych z rakiem jelita grubego z MSI-H lub dMMR w następujących warunkach:
 - leczenie pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami;
 - leczenie nieoperacyjnego lub z przerzutami raka jelita grubego po wcześniejszym leczeniu skojarzonym opartym na pochodnych fluoropiryminy.

Charakterystyka produktu leczniczego – Keytruda (pembrolizumab)

Nowotwory inne niż rak jelita grubego

- Produkt leczniczy Keytruda w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu następujących nowotworów z MSI-H lub dMMR u osób dorosłych z:
 - zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu opartym na pochodnych platyny w dowolnym zestawieniu i którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii;
 - nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem żołądka, jelita cienkiego lub rakiem dróg żółciowych u pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie leczenia lub po co najmniej jednej stosowanej wcześniejszej terapii.

Rak przełyku

- Produkt leczniczy Keytruda w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego raka przełyku nieoperacyjnego lub z przerzutami lub HER-2 ujemnego gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 (patrz punkt 5.1 ChPL).

Potrójnie ujemny rak piersi (ang. TNBC, triple-negative breast cancer)

- Produkt leczniczy Keytruda w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie kontynuowany w monoterapii jako leczenie adjuwantowe po zabiegu chirurgicznym, jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub we wczesnym stadium potrójnie ujemnym rakiem piersi, u których ryzyko nawrotu jest wysokie (patrz punkt 5.1 ChPL).
- Produkt leczniczy Keytruda w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany do stosowania w leczeniu miejscowo nawrotowego potrójnie ujemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami (patrz punkt 5.1 ChPL).

Rak endometrium (ang. EC, endometrial carcinoma)

- Produkt leczniczy Keytruda w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksellem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium u osób dorosłych, którzy kwalifikują się do leczenia układowego.
- Produkt leczniczy Keytruda w skojarzeniu z lenwatynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium u osób dorosłych, u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu zawierającym pochodne platyny w dowolnym zestawieniu i którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii.

Rak szyjki macicy

- Produkt leczniczy Keytruda w skojarzeniu z chemioradioterapią (radioterapia wiązką zewnętrzną, z następczą brachyterapią) jest wskazany do stosowania w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy w stopniu III- IVA według klasyfikacji FIGO 2014 u osób dorosłych, u których nie stosowano wcześniej radykalnego leczenia.
- Produkt leczniczy Keytruda w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu, jest wskazany do stosowania w leczeniu przetrwałego, nawrotowego lub z przerzutami raka szyjki macicy u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 .

Gruczolakorak żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. GEJ, gastro-oesophageal junction)

Charakterystyka produktu leczniczego – Keytruda (pembrolizumab)

- Produkt leczniczy Keytruda w skojarzeniu z trastuzumabem, chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny, jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami HER2-dodatniego gruczolaka żołądka lub gruczolaka połączenia żołądkowo-przełykowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 .
- Produkt leczniczy Keytruda w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami HER2-ujemnego gruczolaka żołądka lub gruczolaka połączenia żołądkowo-przełykowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 .

Rak dróg żółciowych (ang. BTC, *biliary tract carcinoma*)

- Produkt leczniczy Keytruda w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami raka dróg żółciowych u osób dorosłych.

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

Ocena ekspresji PD-L1

Jeżeli jest to zgodne ze wskazaniem do stosowania, wybór pacjenta do leczenia produktem leczniczym Keytruda na podstawie dodatkowej ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, należy potwierdzić zwalidowanym testem (patrz punkty 4.1, 4.4, 4.8 i 5.1 ChPL).

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Keytruda u osób dorosłych to zarówno 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut.

Zalecana dawka produktu leczniczego Keytruda w monoterapii u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z klasycznym chłoniakiem Hodgkina lub pacjentów w wieku 12 lat i starszych z czerniakiem to 2 mg/kg masy ciała (mc.) (maksymalnie do 200 mg) co 3 tygodnie, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut.

Dane dotyczące stosowania w leczeniu skojarzonym, patrz Charakterystyki Produktów Leczniczych (ChPL) stosowanych jednocześnie produktów leczniczych.

Pacjentom powinno się podawać produkt leczniczy Keytruda do momentu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności (oraz do maksymalnego czasu trwania leczenia, jeśli określono dla danego wskazania). Obserwowano reakcje nietypowe (tzn. początkowe przemijające zwiększenie rozmiaru guza lub pojawienie się nowych małych zmian w ciągu pierwszych kilku miesięcy z następującą redukcją wielkości guza). Zaleca się, aby stabilni klinicznie pacjenci z cechami początkowej progresji choroby kontynuowali leczenie do momentu potwierdzenia progresji.

Opóźnienie podania dawki lub zakończenie leczenia (patrz również punkt 4.4 ChPL)

Nie zaleca się zmniejszania dawki produktu leczniczego Keytruda. Należy wstrzymać lub zakończyć stosowanie produktu leczniczego Keytruda w celu opanowania działań niepożądanych zgodnie z opisem w Tabeli 1.

Tabela 1: Zalecane modyfikacje leczenia produktem leczniczym Keytruda

Działania niepożądane o podłożu immunologicznym	Stopień nasilenia	Modyfikacja leczenia
Zapalenie płuc	Stopień 2	Wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1*
	Stopnie 3 lub 4, lub nawracające stopnia 2.	Zakończyć

Padcev® (enfortumab wedyotyny)

w skojarzeniu z pembrolizumabem, w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami

Charakterystyka produktu leczniczego – Keytruda (pembrolizumab)

Zapalenie jelita grubego	Stopnie 2 lub 3	Wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1*
	Stopień 4 lub nawracające stopnia 3.	Zakończyć
	Stopień 2 ze stężeniami kreatyniny >1,5 do ≤3 razy powyżej górnej granicy normy (GGN)	Wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1*
	Stopień ≥3 ze stężeniami kreatyniny >3 razy powyżej GGN	Zakończyć
	Niedoczynność kory nadnerczy stopnia 2. i zapalenie przysadki mózgowej	Wstrzymać leczenie do czasu uzyskania kontroli za pomocą substytucji hormonalnej
	Niedoczynność kory nadnerczy stopnia 3. lub 4., lub objawowe zapalenie przysadki mózgowej	Wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1*
	Cukrzyca typu 1 z hiperglikemią stopnia ≥3 (stężenia glukozy >250 mg/dl lub >13,9 mmol/l) lub z kwasicią ketonową	U pacjentów z zaburzeniami endokrynologicznymi stopnia 3. lub 4., które uległy poprawie do stopnia 2. lub niższego i są kontrolowane substytucją hormonalną, zależnie od wskazań, można rozważyć kontynuację stosowania pembrolizumabu po stopniowym zmniejszaniu dawek kortykosteroidów, jeśli to konieczne. W przeciwnym razie leczenie należy zakończyć.
	Nadczynność tarczycy stopnia ≥3.	
	Niedoczynność tarczycy	Niedoczynność tarczycy może być leczona substytucją hormonalną bez przerywania terapii.
	Stopień 2 z aktywnością aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) lub aminotransferazy alaninowej (AlAT) > 3 do 5 razy powyżej GGN lub stężeniem bilirubiny całkowitej >1,5 do 3 razy powyżej GGN	Wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1*
Zapalenie wątroby UWAGA: wytyczne dotyczące dawkowania u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym (ang. RCC) leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z aksytynibem ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych zamieszczono pod tabelą.	Stopień ≥3 z aktywnością AspAT lub AlAT >5 razy powyżej GGN lub stężeniem bilirubiny całkowitej >3 razy powyżej GGN	Zakończyć
	U pacjentów z przerzutami do wątroby z wyjściowym podwyższeniem aktywności AspAT lub AlAT stopnia 2., zapalenie wątroby ze wzrostem aktywności AspAT lub AlAT ≥50% trwającym ≥1 tydzień	Zakończyć
	Stopień 3 lub podejrzenie zespołu Stevensa-Johnsona (ang. SJS, Stevens-Johnson syndrome) lub martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka (ang. TEN, toxic epidermal necrolysis)	Wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1*
Reakcje skórne	Stopień 4 lub potwierdzony SJS lub TEN	Zakończyć

Charakterystyka produktu leczniczego – Keytruda (pembrolizumab)

	Opierając się na stopniu nasilenia i rodzaju działania niepożądanego (stopień 2 lub stopień 3)	Wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1*
Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym	Zapalenie mięśnia sercowego stopnia 3. lub 4.	
	Zapalenie mózgu stopnia 3. lub 4.	Zakończyć
	Zespół Guillain-Barré stopnia 3. lub 4.	
	Stopień 4 lub nawracające stopnia 3.	Zakończyć
Reakcje związane z infuzją dożylną	Stopnie 3 lub 4	Zakończyć

Uwaga: stopnie toksyczności wg kryteriów Powszechnej Terminologii Zdarzeń Niepożądanych *National Cancer Institute* (ang. NCI-CTCAE, *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*), wersja 4.

* Jeśli objawy toksyczności związane z leczeniem nie ulegają poprawie do stopni 0-1 w ciągu 12 tygodni od podania ostatniej dawki produktu leczniczego Keytruda lub jeśli w ciągu 12 tygodni nie jest możliwe zmniejszenie dawek kortykosteroidów do dawki ≤ 10 mg na dobę prednizonu lub dawki równoważnej stosowanie produktu leczniczego Keytruda należy zakończyć.

U pacjentów, u których w przeszłości wystąpiło zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym bezpieczeństwo ponownego rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem nie jest znane.

Należy zakończyć stosowanie produktu leczniczego Keytruda w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, w przypadku wystąpienia działań niepożądanych stopnia 4. lub w przypadku nawracających działań niepożądanych o podłożu immunologicznym stopnia 3., chyba że w Tabeli 1 stwierdzono inaczej.

W przypadku wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej stopnia 4., tylko u pacjentów z cHL należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Keytruda do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1.

Pacjenci leczeni produktem leczniczym Keytruda muszą otrzymać kartę dla pacjenta oraz zostać poinformowani o ryzyku związanym z leczeniem produktem leczniczym Keytruda (patrz także Ulotka dla pacjenta).

Szczególne grupy pacjentów

- *Osoby w podeszłym wieku:* Nie ma konieczności dostosowania dawki leku u pacjentów w wieku ≥ 65 lat (patrz punkty 4.4 i 5.1 ChPL).
- *Zaburzenia czynności nerek:* Nie ma konieczności dostosowania dawki leku u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie prowadzono badań z zastosowaniem produktu leczniczego Keytruda u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.4 oraz 5.2 ChPL).
- *Zaburzenia czynności wątroby:* Nie ma konieczności dostosowania dawki leku u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie prowadzono badań z zastosowaniem produktu leczniczego Keytruda u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 oraz 5.2 ChPL).
- *Dzieci i młodzież:* Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Keytruda u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z wyjątkiem dzieci i młodzieży z czerniakiem lub z klasycznym chłoniakiem Hodgkina. Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2 ChPL.

Charakterystyka produktu leczniczego – Keytruda (pembrolizumab)

Przeciwwskazania	Sposób podawania Produkt leczniczy Keytruda podawany jest we wlewie dożylnym. Musi być podawany w infuzji przez 30 minut. Produktu leczniczego Keytruda nie wolno podawać we wstrzyknięciu dożylnym lub w bolusie. W przypadku podawania produktu leczniczego Keytruda w skojarzeniu z chemioterapią podawaną dożylnie, produkt leczniczy Keytruda należy podawać jako pierwszy. Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	Identyfikowalność W celu umożliwienia identyfikacji biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę własną i numer serii podawanego produktu. Ocena ekspresji PD-L1 W przypadku oceny ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej istotny jest wybór dobrze zwalidowanej i wiarygodnej metody w celu zminimalizowania fałszywie ujemnych lub fałszywie dodatnich wyników oznaczeń. Działania niepożądane o podłożu immunologicznym U pacjentów przyjmujących pembrolizumab występowały działania niepożądane o podłożu immunologicznym, w tym ciężkie i zakończone zgonem. Większość działań niepożądanych o podłożu immunologicznym występujących podczas leczenia pembrolizumabem była odwracalna i ustępowała po przerwaniu leczenia pembrolizumabem, podaniu kortykosteroidów i (lub) zastosowaniu leczenia objawowego. Działania niepożądane o podłożu immunologicznym występowały również po przyjęciu ostatniej dawki pembrolizumabu. Działania niepożądane o podłożu immunologicznym dotyczące więcej niż jednego układu w organizmie mogą wystąpić jednocześnie. W przypadku podejrzenia wystąpienia działania niepożądanego o podłożu immunologicznym należy przeprowadzić dokładną ocenę w celu potwierdzenia jego etiologii lub wykluczenia innych przyczyn. Kierując się stopniem nasilenia działania niepożądanego należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu i podać kortykosteroidy. Po uzyskaniu poprawy do stopnia ≤ 1 należy rozpocząć stopniowe zmniejszanie dawki kortykosteroidów i kontynuować je co najmniej przez 1 miesiąc. Opierając się na ograniczonych danych pochodzących z badań klinicznych u pacjentów z działaniami niepożądanymi o podłożu immunologicznym, które nie mogły być kontrolowane kortykosteroidami, można rozważyć ogólnoustrojowe zastosowanie innych leków immunosupresyjnych. Do stosowania pembrolizumabu można powrócić w ciągu 12 tygodni od przyjęcia ostatniej dawki produktu leczniczego Keytruda, jeśli nasilenie działania niepożądanego powróci do stopnia ≤ 1 a dawka kortykosteroidu została zmniejszona do ≤ 10 mg na dobę prednizonu lub dawki równoważnej. Stosowanie pembrolizumabu należy zakończyć w przypadku jakiegokolwiek działania niepożądanego o podłożu immunologicznym stopnia 3., które nawraca oraz jakiegokolwiek działania niepożądanego o podłożu immunologicznym stopnia 4., za wyjątkiem zaburzeń endokrynologicznych, które mogą być kontrolowane substytucją hormonalną (patrz punkty 4.2 i 4.8 ChPL). Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym U pacjentów przyjmujących pembrolizumab zgłaszano występowanie zapalenia płuc (patrz punkt 4.8 ChPL). Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych zapalenia płuc. W przypadku podejrzenia zapalenia płuc rozpoznanie należy potwierdzić na podstawie badań radiologicznych płuc i wykluczyć inne przyczyny. W razie wystąpienia reakcji stopnia ≥ 2 należy podać kortykosteroidy (początkowa dawka prednizonu 1-2 mg/kg mc./dobę lub dawka równoważna, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki); wstrzymać podawanie pembrolizumabu w przypadku zapalenia płuc stopnia 2. oraz odstawić lek na stałe w przypadku zapalenia płuc stopnia 3., stopnia 4. lub nawracającego w stopniu 2. (patrz punkt 4.2 ChPL).

Charakterystyka produktu leczniczego – Keytruda (pembrolizumab)

Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym

Zgłaszano występowanie zapalenia jelita grubego u pacjentów przyjmujących pembrolizumab (patrz punkt 4.8 ChPL). Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych zapalenia jelita grubego i wykluczyć inne przyczyny. W razie wystąpienia reakcji stopnia ≥ 2 należy podać kortykosteroidy (początkowa dawka prednizonu 1-2 mg/kg mc./dobę lub dawka równoważna, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki); wstrzymać podawanie pembrolizumabu w przypadku zapalenia jelita grubego stopnia 2. lub stopnia 3. oraz odstawić lek na stałe w przypadku zapalenia jelita grubego stopnia 4 lub nawracającego w stopniu 3 (patrz punkt 4.2 ChPL). Należy wziąć pod uwagę możliwe ryzyko perforacji przewodu pokarmowego.

Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym

Zgłaszano występowanie zapalenia wątroby u pacjentów przyjmujących pembrolizumab (patrz punkt 4.8 ChPL). Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia zmian parametrów czynności wątroby (na początku leczenia, okresowo podczas terapii i w razie wskazań klinicznych) i objawów zapalenia wątroby oraz wykluczyć inne przyczyny. Należy podać kortykosteroidy (dawka początkowa 0,5-1 mg/kg mc./dobę (stopień nasilenia 2) lub 1-2 mg/kg mc./dobę (stopień nasilenia ≥ 3) prednizonu lub dawka równoważna, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki) oraz, kierując się stopniem podwyższenia aktywności enzymów wątrobowych, należy wstrzymać lub zakończyć stosowanie pembrolizumabu (patrz punkt 4.2 ChPL).

Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym

Zgłaszano występowanie zapalenia nerek u pacjentów przyjmujących pembrolizumab (patrz punkt 4.8 ChPL). Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia zmian parametrów czynności nerek i wykluczyć inne przyczyny zaburzenia czynności nerek. W razie wystąpienia reakcji stopnia ≥ 2 należy podać kortykosteroidy (początkowa dawka prednizonu 1-2 mg/kg mc./dobę lub dawka równoważna, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki) oraz, kierując się stopniem podwyższenia stężenia kreatyniny należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu w przypadku zapalenia nerek stopnia 2., oraz zakończyć stosowanie leku na stałe w przypadku zapalenia nerek stopnia 3. lub stopnia 4. (patrz punkt 4.2 ChPL).

Endokrynopatie o podłożu immunologicznym

Podczas leczenia pembrolizumabem obserwowano występowanie ciężkich zaburzeń endokrynologicznych, w tym niedoczynności kory nadnerczy, zapalenia przysadki mózgowej, cukrzycy typu 1, cukrzycowej kwasicy ketonowej, niedoczynności tarczycy i nadczynności tarczycy.

W przypadku wystąpienia endokrynopatii o podłożu immunologicznym może być konieczne długotrwałe stosowanie substytucji hormonalnej.

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab zgłaszano występowanie niedoczynności kory nadnerczy (pierwotnej i wtórnej). U pacjentów przyjmujących pembrolizumab zgłaszano także występowanie zapalenia przysadki (patrz punkt 4.8 ChPL). Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych niedoczynności kory nadnerczy i zapalenia przysadki (w tym niedoczynności przysadki) i wykluczyć inne przyczyny. W celu leczenia niedoczynności kory nadnerczy należy podać kortykosteroidy i inne rodzaje substytucji hormonalnej, w zależności od wskazań klinicznych. W razie niedoczynności kory nadnerczy stopnia 2. lub zapalenia przysadki należy wstrzymać stosowanie pembrolizumabu do momentu uzyskania kontroli za pomocą substytucji hormonalnej. W przypadku niedoczynności kory nadnerczy stopnia 3. lub 4., lub objawowego zapalenia przysadki mózgowej należy wstrzymać lub zakończyć stosowanie pembrolizumabu. Można również rozważyć kontynuację stosowania pembrolizumabu po stopniowym zmniejszaniu dawek kortykosteroidów, jeśli to konieczne (patrz punkt 4.2 ChPL). W celu zapewnienia odpowiedniej substytucji hormonalnej należy monitorować czynność przysadki mózgowej i stężenia hormonów.

Zgłaszano występowanie cukrzycy typu 1, w tym cukrzycowej kwasicy ketonowej, u pacjentów przyjmujących pembrolizumab (patrz punkt 4.8 ChPL). Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia hiperglikemii lub innych objawów podmiotowych i przedmiotowych cukrzycy. W leczeniu cukrzycy typu 1 należy podać insulinę, w przypadku cukrzycy typu 1 związanej z hiperglikemią stopnia ≥ 3 . lub kwasicą ketonową należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu do czasu uzyskania kontroli metabolicznej (patrz punkt 4.2 ChPL).

Charakterystyka produktu leczniczego – Keytruda (pembrolizumab)

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab obserwowano występowanie zaburzeń czynności tarczycy, w tym niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy i zapalenia tarczycy; mogą one wystąpić w każdym momencie leczenia. Niedoczynność tarczycy zgłaszano częściej u pacjentów z HNSCC po wcześniejszej radioterapii. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia zmian parametrów czynności tarczycy (na początku leczenia, okresowo podczas terapii i w razie wskazań klinicznych) oraz objawów podmiotowych i przedmiotowych zaburzeń czynności tarczycy. Niedoczynność tarczycy może być leczona poprzez substytucję hormonalną, bez konieczności przerywania leczenia i stosowania kortykosteroidów. Nadczynność tarczycy może być leczona objawowo. Stosowanie pembrolizumabu należy wstrzymać w przypadku nadczynności tarczycy stopnia ≥ 3 . do czasu regresji do stopnia ≤ 1 . W celu zapewnienia odpowiedniej substytucji hormonalnej należy monitorować czynność tarczycy i stężenia hormonów.

W przypadku pacjentów z zaburzeniami endokrynologicznymi stopnia 3. lub 4., które uległy poprawie do stopnia 2. lub niższego i są kontrolowane substytucją hormonalną, zależnie od wskazań, po stopniowym zmniejszaniu dawek kortykosteroidów, można rozważyć kontynuowanie podawania pembrolizumabu, jeśli to konieczne. W przeciwnym razie leczenie należy przerwać (patrz punkty 4.2 i 4.8 ChPL).

Niepożądane reakcje skórne o podłożu immunologicznym

U pacjentów otrzymujących pembrolizumab zgłaszano występowanie ciężkich reakcji skórnych o podłożu immunologicznym (patrz punkt 4.8 ChPL). Pacjentów należy monitorować w przypadku podejrzenia ciężkich reakcji skórnych i należy wykluczyć inną etiologię takich powikłań. W zależności od stopnia nasilenia działania niepożądanego podawanie pembrolizumabu należy wstrzymać w przypadku reakcji skórnych stopnia 3. do czasu poprawy do stopnia ≤ 1 , lub zakończyć w przypadku reakcji skórnych stopnia 4. i podać kortykosteroidy (patrz punkt 4.2 ChPL).

U pacjentów otrzymujących pembrolizumab zgłaszano przypadki zespołu Stevensa-Johnsona (ang. SJS) i martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka (ang. TEN) (patrz punkt 4.8 ChPL). W przypadku wystąpienia SJS lub TEN należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu, a pacjenta należy skierować do ośrodka medycznego specjalizującego się w diagnostyce i leczeniu tych schorzeń. W przypadku potwierdzenia SJS lub TEN należy całkowicie zakończyć podawanie pembrolizumabu (patrz punkt 4.2 ChPL).

Należy starannie rozważyć zastosowanie pembrolizumabu u pacjentów, u których w przeszłości wystąpiła ciężka lub zagrażająca życiu niepożądana reakcja skórna podczas wcześniejszego leczenia innymi lekami przeciwnowotworowymi pobudzającymi układ odpornościowy.

Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym

W badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano występowanie następujących dodatkowych, istotnych klinicznie działań niepożądanych o podłożu immunologicznym: zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie stawów, zapalenie mięśni, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie trzustki, zespół Guillain-Barré, zespół miasteniczny, niedokrwistość hemolityczna, sarkoidoza, zapalenie mózgu, zapalenie rdzenia kręgowego, zapalenie naczyń, stwardniające zapalenie dróg żółciowych, zapalenie żołądka, niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego i niedoczynność przytarczyc (patrz punkty 4.2 i 4.8 ChPL).

W zależności od stopnia nasilenia i rodzaju działania niepożądanego należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu w przypadku zdarzeń stopnia 2. lub stopnia 3. i zastosować kortykosteroidy.

Do stosowania pembrolizumabu można powrócić w ciągu 12 tygodni od przyjęcia ostatniej dawki produktu leczniczego Keytruda, jeśli nasilenie działania niepożądanego powróci do stopnia ≤ 1 a dawka kortykosteroidu została zmniejszona do ≤ 10 mg na dobę prednizonu lub dawki równoważnej.

Stosowanie pembrolizumabu należy zakończyć w przypadku jakiegokolwiek działania niepożądanego o podłożu immunologicznym stopnia 3., które nawraca oraz jakiegokolwiek działania niepożądanego o podłożu immunologicznym stopnia 4.

Stosowanie pembrolizumabu należy zakończyć w przypadku zapalenia mięśnia sercowego stopni 3 lub 4, zaburzeń endokrynologicznych lub zespołu Guillain-Barré (patrz punkty 4.2 i 4.8 ChPL).

Charakterystyka produktu leczniczego – Keytruda (pembrolizumab)

Działania niepożądanego związane z przeszczepieniem*Odrzucenie przeszczepionego narządu litego*

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu, u pacjentów leczonych inhibitorami PD-1 notowano przypadki odrzucenia przeszczepionego narządu litego. Leczenie pembrolizumabem może zwiększać ryzyko odrzucenia przeszczepionego narządu litego u biorców. U tych pacjentów należy rozważyć korzyści z leczenia pembrolizumabem wobec ryzyka odrzucenia przeszczepionego narządu.

Powikłania po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. HSCT, Haematopoietic Stem Cell Transplant)

Allogeniczne przeszczepienie HSCT po leczeniu pembrolizumabem

U pacjentów z klasycznym chłoniakiem Hodgkina, poddawanych allogenicznemu przeszczepieniu HSCT po wcześniejszym leczeniu pembrolizumabem, występowały przypadki choroby „przeszczep przeciw gospodarzowi” (ang. GVHD, *Graft-Versus-Host Disease*) i choroby zarostowej żył wątrobowych (ang. VOD, *Veno-Occlusive Disease*). Do czasu udostępnienia większej liczby danych w każdym przypadku należy dokonywać starannej oceny korzyści osiąganych dzięki HSCT oraz możliwego zwiększenia ryzyka powikłań związanych z przeszczepieniem (patrz punkt 4.8 ChPL).

Allogeniczne przeszczepienie HSCT przed rozpoczęciem leczenia pembrolizumabem

U pacjentów po allogenicznym HSCT w wywiadzie po leczeniu pembrolizumabem, zgłaszano przypadki ostrej choroby „przeszczep przeciw gospodarzowi”, w tym choroby GVHD zakończonej śmiercią. U pacjentów, u których wystąpiła GVHD po zabiegu przeszczepienia, może występować zwiększone ryzyko GVHD po leczeniu pembrolizumabem. W przypadku pacjentów po allogenicznym HSCT w wywiadzie należy rozważyć stosunek korzyści z leczenia pembrolizumabem do możliwego ryzyka wystąpienia GVHD.

Reakcje związane z infuzją dożylną

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab zgłaszano występowanie ciężkich reakcji związanych z wlewem dożylnym, w tym nadwrażliwość i anafilaksja (patrz punkt 4.8 ChPL). W przypadku reakcji związanych z infuzją dożylną stopni 3. lub 4. należy przerwać infuzję i zakończyć stosowanie pembrolizumabu (patrz punkt 4.2 ChPL). Pacjenci, u których wystąpią reakcje związane z infuzją dożylną stopni 1. lub 2., mogą nadal otrzymywać pembrolizumab pod ścisłą obserwacją. Można rozważyć podanie premedykacji z zastosowaniem leków przeciwgorączkowych i antyhistaminowych.

Stosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią

Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią należy stosować ostrożnie u pacjentów w wieku ≥ 75 lat po dokładnym rozważeniu potencjalnych korzyści i ryzyka w każdym przypadku indywidualnie (patrz punkt 5.1 ChPL).

Środki ostrożności specyficzne dla choroby***Stosowanie pembrolizumabu w leczeniu raka urotelialnego u pacjentów, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny***

Przed rozpoczęciem leczenia pembrolizumabem u pacjentów z gorszym rokowaniem i (lub) z agresywną postacią choroby, lekarze powinni wziąć pod uwagę opóźnione rozpoczęcie działania pembrolizumabu. W przypadku osób z rakiem urotelialnym odnotowano większą liczbę zgonów w ciągu 2 miesięcy w grupie przyjmującej pembrolizumab w porównaniu do grupy otrzymującej chemioterapię (patrz punkt 5.1 ChPL). Czynniki związane z wczesnymi zgonami obejmowały chorobę szybko postępującą w trakcie wcześniejszej terapii pochodnymi platyny oraz przerzuty do wątroby.

Stosowanie pembrolizumabu w leczeniu raka urotelialnego u pacjentów, którzy nie zostali zakwalifikowani do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10

Charakterystyka produktu leczniczego – Keytruda (pembrolizumab)

Populacja badana w badaniu KEYNOTE-052, dobrana z uwzględnieniem rokowania i charakterystyki choroby w punkcie początkowym badania, obejmowała część pacjentów kwalifikujących się do chemioterapii złożonej opartej na karboplatynie, dla których korzyści oceniono w badaniu porównawczym (KEYNOTE-361). W badaniu KEYNOTE-361 w grupie otrzymującej pembrolizumab w monoterapii w porównaniu do grupy otrzymującej chemioterapię odnotowano większą liczbę zgonów w okresie 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia, a następnie długoterminowy korzystny wpływ na przeżycie (patrz punkt 5.1 ChPL). Nie można było zidentyfikować żadnych konkretnych czynników związanych z wczesnymi zgonami. Przed rozpoczęciem leczenia pembrolizumabem u pacjentów z rakiem urotelialnym, którzy kwalifikują się do chemioterapii złożonej opartej na karboplatynie, lekarze powinni wziąć pod uwagę opóźnione rozpoczęcie działania pembrolizumabu. Do badania KEYNOTE-052 włączono również pacjentów kwalifikujących się do monochemioterapii, dla których dane z badania randomizowanego nie są dostępne. Dodatkowo, nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u pacjentów w gorszym stanie (np. ze stopniem sprawności 3 w skali ECOG), którzy nie mogą być zakwalifikowani do chemioterapii. Z tego względu w tej populacji pembrolizumab należy stosować ostrożnie, po dokładnym rozważeniu potencjalnych korzyści i ryzyka w każdym przypadku indywidualnie.

Pacjenci wyłączeni z udziału w badaniach klinicznych

Z udziału w badaniach klinicznych wyłączeni byli pacjenci z następującymi stanami chorobowymi: pacjenci z aktywnymi przerzutami w ośrodkowym układzie nerwowym; ze stopniem sprawności ≥ 2 w skali ECOG (z wyjątkiem pacjentów z rakiem urotelialnym i RCC); z zakażeniem wirusem HIV, wirusem zapalenia wątroby typu B lub C; z aktywną układową chorobą autoimmunologiczną; ze śródmiąższowym zapaleniem płuc; z zapaleniem płuc w wywiadzie, u których było konieczne zastosowanie ogólnoustrojowego leczenia kortykosteroidami; z ciężką nadwrażliwością na inne przeciwciała monoklonalne w wywiadzie; pacjenci otrzymujący leczenie immunosupresyjne oraz pacjenci z wywiadem ciężkich działań niepożądanych o podłożu immunologicznym związanych z leczeniem ipilimumabem, określanych jako wszelkie objawy toksyczności stopnia 4. lub stopnia 3. wymagające leczenia kortykosteroidami (w dawce >10 mg/dobę prednizonu lub dawki równoważnej) przez ponad 12 tygodni. Pacjenci z aktywnym zakażeniem byli wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych i wymagane było wyleczenie zakażenia przed podaniem im pembrolizumabu. Pacjenci, u których aktywne zakażenie wystąpiło podczas leczenia pembrolizumabem otrzymywali odpowiednią terapię. Pacjenci z klinicznie istotnymi wyjściowymi zaburzeniami czynności nerek (stężenie kreatyniny $> 1,5 \times$ GGN) lub wątroby (stężenie bilirubiny $> 1,5 \times$ GGN, AspAT, AlAT $> 2,5 \times$ GGN przy nieobecności przerzutów w wątrobie) byli wyłączeni z udziału w badaniach klinicznych, zatem dane na temat pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek oraz pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone.

Dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Keytruda u pacjentów z czerniakiem gałki ocznej (patrz punkt 5.1 ChPL).

Po starannym rozważeniu ewentualnego zwiększonego ryzyka, pembrolizumab może być stosowany u tych pacjentów pod warunkiem odpowiedniego postępowania.

Karta dla pacjenta

Wszyscy lekarze przepisujący produkt leczniczy Keytruda muszą zapoznać się z Informacjami dla lekarza i Wytycznymi postępowania. Lekarz musi przedyskutować z pacjentem ryzyko związane z leczeniem produktem leczniczym Keytruda. Pacjent każdorazowo przy przepisaniu produktu leczniczego otrzyma kartę dla pacjenta.

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

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

Wszyscy lekarze przepisujący produkt leczniczy Keytruda muszą zapoznać się z Informacjami dla lekarza i Wytycznymi postępowania. Lekarz musi przedyskutować z pacjentem ryzyko związane z leczeniem produktem leczniczym Keytruda.

5.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie produkt leczniczy Padcev jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)” (załącznik B.141.FM do MZ 18/12/2024) w leczeniu drugiej lub trzeciej linii 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). Obecnie produkt leczniczy Padcev nie jest finansowany w ocenianym wskazaniu.

Produkt leczniczy Keytruda nie jest finansowany w leczeniu raka urotelialnego (MZ 18/12/2024), w tym w ocenianym wskazaniu.

Tabela 14. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji – enfortumab wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Enfortumabum vedotini	Padcev, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 20 mg	1 fiol.	05909991487430	1291.0, Enfortumab wedotyny	2813,00	3038,04	3220,32	3220,32	B.141.FM.	bezpłatny	0
Enfortumabum vedotini	Padcev, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 30 mg	1 fiol.	05909991487447	1291.0, Enfortumab wedotyny	4219,50	4557,06	4830,48	4830,48	B.141.FM.	bezpłatny	0
Pembrolizumabum	Keytruda, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 4 ml	05901549325126	1143.0, Pembrolizumab	13039,48	14082,64	14927,60	14927,60	<1>B.4.; <2>B.6.; <3>B.9.FM; <4>B.10.; <5>B.52.; <6>B.58.; <7>B.59.; <8>B.148.; <9>B.159.	bezpłatny	0

Padcev® (enfortumab wedotyny)

w skojarzeniu z pembrolizumabem, w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami

6 Rekomendacji agencji HTA

6.1 Rekomendacje AOTMiT

Terapia skojarzona enfortumabu wedotyny z pembrolizumabem nie podlegało ocenie przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

6.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących enfortumabu wedotyny stosowanego w skojarzeniu z pembrolizumabem w pierwszej linii leczenia raka urotelialnego przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii:

- *Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (National Institute for Health and Care Excellence; NICE);*
- *Szkockie Konsorcjum Medyczne (Scottish Medicines Consortium; SMC);*
- *Walijska Grupa ds. Strategii Leków / Walijskie Centrum Terapii i Toksykologii (Wales Medicines Strategy Group / All Wales Therapeutics and Toxicology Centre; AWMSG/AW TTC);*
- *Narodowe Centrum Farmakoeconomiki (National Centre for Pharmacoeconomics; NCPE);*
- *Instytut Jakości i Efektywności w Ochronie Zdrowia/ Wspólny Federalny Komitet (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen / Gemeinsamer Bundesausschuss; IQWiG/G-BA);*
- *Wysoka Rada ds. Zdrowia (Haute Autorité de Santé; HAS);*
- *Kanadyjska Agencja ds. Leków i Technologii w Ochronie Zdrowia / Kanadyjska Agencja ds. Leków (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health / Canada's Drug Agency; CADTH/CDA-AMC);*
- *Komitet Doradczy ds. Korzyści Farmaceutycznych (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; PBAC);*
- *Komitet Doradczy ds. Farmakologii i Terapii (Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee; PTAC).*

Dane dotyczące oceny zasadności finansowania skojarzenia produktów leczniczych Padcev i Keytruda w ocenianym wskazaniu odnaleziono na stronach: CADTH (CADTH 2024), HAS (HAS 2024), IQWiG/G-BA (IQWiG 2025/G-BA 2024), NCPE (NCPE 2024), NICE (NICE 2024), PBAC (PBAC 2024). Przegląd

rekomendacji z uwzględnieniem kluczowych wniosków zamieszczono w tabeli poniżej – w kolejności od najbardziej aktualnych.

Data ostatniego wyszukiwania: 25 marca 2025 r.

Tabela 15. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla skojarzenia produktów leczniczych Padcev i Keytruda stosowanego w pierwszej linii leczenia raka urotelialnego.

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
Niemcy	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) / Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)</i>	2025	pozytywna (znaczące dodatkowe korzyści)	<u>Wskazanie:</u> do leczenia pierwszego rzutu dorosłych chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego raka urotelialnego, kwalifikujących się leczenia CTH związkami platyny. Zakończenie procesu oceny w G-BA: początek kwietnia 2025 r.
Kanada	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) / Canada's Drug Agency (CDA-AMC)</i>	2024	pozytywna	<u>Wskazanie:</u> do leczenia dorosłych chorych na raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami, którzy nie otrzymywali uprzednio leczenia systemowego.
Francja	<i>Haute Autorité de Santé (HAS)</i>	2024	pozytywna, dot. wczesnego dostępu	<u>Wskazanie:</u> do leczenia pierwszego rzutu dorosłych chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego raka urotelialnego, kwalifikujących się leczenia CTH związkami platyny.
Australia	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)</i>	2024	pozytywna	<u>Wskazanie:</u> do leczenia pierwszego rzutu dorosłych chorych na nieresekcyjnego (stopień III) lub przerzutowego (stopień IV) raka urotelialnego.
Irlandia	<i>National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)</i>	2024	ocena w toku	<u>Wskazanie:</u> do leczenia pierwszego rzutu dorosłych chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego raka urotelialnego, kwalifikujących się leczenia CTH związkami platyny.
Wielka Brytania	<i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</i>		ocena w toku	<u>Wskazanie:</u> do leczenia raka urotelialnego wcześniej nieleczzonego nieresekcyjnego lub z przerzutami, u chorych którzy kwalifikują się do leczenia CTH związkami platyny. <u>Planowana data wydania rekomendacji:</u> 4 czerwca 2025 r.

Zgodnie z opublikowaną oceną *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)* wykazano dodatkowe korzyści w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego w przypadku zastosowania leczenia pierwszego rzutu enfortumabem wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem u dorosłych chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego raka urotelialnego, kwalifikujących się leczenia CTH związkami platyny (*IQWiG 2025*). Korzyści te określono jako znaczące i szczególnie wyraźne w populacji chorych niekwalifikujących się do zastosowania cisplatyny. Zakończenie procesu oceny w *Gemeinsamer Bundesausschuss (G-B)* na początek kwietnia 2025 r. (*G-BA 2024*).

Eksperci kanadyjskiego CADTH wydali pozytywną rekomendację dla finansowania skojarzenia enfortumabu wedotyny z pembrolizumabem we wskazaniu do leczenia dorosłych chorych na raka urotelialnego niereseekcyjnego lub z przerzutami, którzy nie otrzymywali uprzednio leczenia systemowego. Do leczenia mogą być zakwalifikowani chorzy, którzy otrzymali wcześniej: chemioterapię neoadiuwantową, ale nawrót choroby nastąpił ponad 12 miesięcy po jej zakończeniu; chemioterapię adiuwantową po cystektomii, ale nawrót choroby nastąpił ponad 12 miesięcy po jej zakończeniu lub leczenie adiuwantowe niwolumabem, ale nawrót choroby nastąpił ponad 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Pacjenci powinni mieć dobrą wydolność ogólną, a terapia nie powinna być stosowana u pacjentów z: aktywnymi przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego (OUN), niekontrolowaną cukrzycą lub wcześniejszym leczeniem enfortumabem wedotyny lub innymi ADCs opartymi na MMAE. Leczenie należy zakończyć w przypadku udokumentowanej progresji choroby, wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub osiągnięcia maksymalnego okresu stosowania pembrolizumabu (24 miesiące u pacjentów bez progresji). Zaznaczono również, że konieczne jest obniżenie ceny enfortumabu wedotyny (CADTH 2024). W październiku 2024 r. francuska agencja HAS wydała pozytywną rekomendację dotyczącą umożliwienia finansowania leczenia skojarzeniem enfortumabu wedotyny z pembrolizumabem w ramach wczesnego dostępu porejestacyjnego. Refundowane jest leczenie pierwszego rzutu dorosłych chorych na niereseekcyjnego lub przerzutowego raka urotelialnego, kwalifikujących się leczenia CTH związkami platyny (HAS 2024).

Australijska agencja PBAC wydała pozytywną rekomendację dla finansowania leczenia skojarzonego enfortumabem wedotyny i pembrolizumabem dorosłych chorych na niereseekcyjnego (stopień III) lub przerzutowego (stopień IV) raka urotelialnego (PBAC 2024).

Irlandzka agencja NCPE po przeprowadzeniu szybkiej oceny (*rapid review*) dotyczącej oceny zasadności finansowania skojarzenia enfortumabu wedotyny z pembrolizumabem w leczeniu raka urotelialnego wcześniej nieleczzonego niereseekcyjnego lub z przerzutami, u chorych którzy kwalifikują się do leczenia CTH związkami platyny wydała opinię o konieczności przeprowadzenia pełnej oceny HTA (NCPE 2024).

Na portalu brytyjskiej agencji HTA NICE zamieszczono informację o trwającej ocenie skojarzenia enfortumabu wedotyny z pembrolizumabem we wskazaniu do leczenia raka urotelialnego wcześniej nieleczzonego niereseekcyjnego lub z przerzutami, u chorych którzy kwalifikują się do leczenia CTH związkami platyny. Planowana data wydania rekomendacji: 4 czerwca 2025 r. (NICE 2024).

7 Dobór komparatorów

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 24/10/2023) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

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

Rozpatrywane wskazanie dotyczy zastosowania skojarzenia enfortumabu wedotyny z pembrolizumabem w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami.

Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia raka urotelialnego, opracowane przez PTOK, ESMO, EAU oraz NCCN, opublikowane po rejestracji enfortumabu wedotyny w połączeniu z pembrolizumabem, wskazują, że w leczeniu tej grupy pacjentów preferowane jest zastosowanie ocenianej interwencji, niezależnie od możliwości zakwalifikowania ich do terapii chemioterapeutycznej opartej na związkach platyny. W przypadku braku dostępu do leczenia enfortumabem wedotyny z pembrolizumabem, standardowo stosuje się CTH opartą na pochodnych platyny. Najczęściej stosowane schematy jeśli pacjent nie kwalifikuje się do podania cisplatyny obejmują gemcytabinę w skojarzeniu z cisplatyną (GC), lub karboplatiną (GK) (ESMO, PTOK/PTU, SITC, CUA/GUMOC, SEOM/SOGUG).

Polskie wytyczne kliniczne wyraźnie wskazują, że w 1. linii leczenia Ia/mUC preferowaną opcją jest skojarzenie enfortumabu wedotyny z pembrolizumabem. U chorych w dobrym stanie sprawności, bez objawów, można rozważyć chemioterapię gemcytabiną w skojarzeniu z cisplatyną (GC) lub karboplatiną (GK), z leczeniem podtrzymującym awelumabem, które są refundowane w Polsce (Wysocki 2024). Alternatywna opcja leczenia, jaką jest jednoczasowa chemioimmunoterapia, nie jest objęta refundacją w Polsce.

W przypadku braku dostępu do enfortumabu wedotyny, należy zastosować klasyczny schemat GC lub GK, jeśli występują przeciwwskazania do cisplatyny. Dlatego chemioterapia oparta na pochodnych platyny, czyli gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną lub karboplatiną, powinna być wskazana jako podstawowy komparator, z możliwością zastosowania leczenia podtrzymującego awelumabem.

U chorych w gorszym stanie sprawności (ECOG 2) z istotnymi współchorobowościami oraz u chorych ze złym stanem sprawności (ECOG ≥ 3) zaleca się jedynie najlepsze leczenie objawowe (PTOK/PTU).

Dla wnioskowanej populacji docelowej obejmującej i chorych w dobrym stanie sprawności (ECOG 0-1) którzy mogą otrzymywać enfortumab wedotyny w skojarzeniu z immunoterapią (pembrolizumabem), jako komparator należy wskazać optymalne postępowanie w polskich warunkach tj. zastosowanie **skojarzenia gemcytabiny z pochodną platyny taką jak cisplatyna lub karboplatyna**. Dodatkowo u pacjentów bez progresji po chemioterapii można rozważyć leczenie podtrzymujące awelumabem. Takie podejście jest zgodne z wytycznymi klinicznymi, objęte refundacją i stanowi powszechną praktykę kliniczną.

8 Dobór punktów końcowych

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

Rak urotelialny jest nowotworem o agresywnym i postępującym przebiegu klinicznym, który znacząco skraca przeżycie chorych oraz prowadzi do istotnego pogorszenia jakości ich życia. Jest to nowotwór charakteryzujący się wysoką skłonnością do nawrotów, co często wymagają obciążających terapii, które dodatkowo wpływają na funkcjonowanie pacjentów. W opinii Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej, dr n. med. Beaty Jagielskiej, następstwem tego schorzenia są nie tylko bezpośrednie konsekwencje zdrowotne, ale także długofalowe skutki społeczne i ekonomiczne. Choroba często prowadzi do niezdolności do samodzielnej egzystencji oraz pracy, a także wiąże się z przewlekłym cierpieniem, zarówno fizycznym, jak i psychicznym. Pacjenci z zaawansowanym rakiem urotelialnym mierzą się z nasilonym bólem, przewlekłym zmęczeniem, ograniczoną mobilnością oraz problemami urologicznymi, które mogą znacząco wpływać na codzienne funkcjonowanie (AOTMiT 117/2019). Dodatkowo, leczenie raka urotelialnego – szczególnie w jego zaawansowanych stadiach – wiąże się z licznymi powikłaniami i działaniami niepożądanymi, takimi jak ciężka immunosupresja, zwiększone ryzyko infekcji, uszkodzenia nerek czy istotne problemy skórne i neurologiczne. Wszystko to sprawia, że choroba stanowi ogromne obciążenie zarówno dla pacjentów, jak i ich rodzin oraz systemu opieki zdrowotnej.

Z tego względu w zakresie punktów końcowych należy uwzględnić przeżycie całkowite (OS, z ang. *overall survival*). Ponadto, w wytycznych EMA jako akceptowalne w ocenie nowych leków onkologicznych wskazano, poza OS, takie punkty końcowe, jak odsetek wyleczeń (*cure rate*), przeżycie bez progresji (PFS, z ang. *progression-free survival*) lub przeżycie wolne od choroby (DFS, z ang. *disease-free survival*) (EMA 2020). Z uwagi na większą liczbę zdarzeń, następujących w krótszym okresie obserwacji, wyniki oceny wymienionych punktów końcowych są możliwe do szybszej oceny niż OS, ponadto wyniki tej oceny nie podlegają zakłócającemu wpływowi kolejnych linii leczenia (FDA 2018). Istotna jest również ocena ogólnej odpowiedzi na zastosowywane leczenie (ORR, z ang. *overall response rate*), jak i jej składowych (całkowitej odpowiedzi na leczenie [CR, z ang. *complete response*], częściowej odpowiedzi na leczenie [PR, z ang. *partial response*], stabilizacji choroby [SD, z ang. *stable disease*]), czasu trwania odpowiedzi (DOR, z ang. *duration of response*) oraz kontroli choroby (DCR, z ang. *disease control*).

Pozostałe istotne punkty końcowe, wymagane zarówno do oceny w toku rejestracji leku (EMA 2020, FDA 2018), jak i w ocenie HTA (AOTMiT 2016), to jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL,

z ang. *health-related quality of life*) i ocena bezpieczeństwa. W ocenie jakości życia należy posługiwać się zwalidowanymi narzędziami np. kwestionariuszem oceny jakości życia EORTC QLQ C30 czy kwestionariuszem ogólnym tj. *EuroQol 5 Dimensions 5 Levels* (EQ-5D-5L) lub kwestionariuszem *Brief Pain Inventory – Short Form* (BPI-SF) służącym do oceny nasilenia dolegliwości bólowych i ich wpływu na funkcjonowanie pacjentów.

W analizie bezpieczeństwa należy ocenić ryzyko wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych z uwzględnieniem stopnia ich nasilenia. Ocenie należy poddać zdarzenia niepożądane powiązane z przyjmowaniem leku Padcev tj.: reakcje skórne (w tym zespół Stevensa-Johnsona [SJS, z ang. *Stevens-Johnson syndrome*] i martwica toksyczno-rozplywna naskórka [TEN, z ang. *toxic epidermal necrolysis*]), hiperglikemia, kwasica ketonowa, nieinfekcyjne zapalenie płuc/śródmięszowa choroba płuc (ILD, z ang. *interstitial lung disease*), neuropatia obwodowa, zaburzenia oka (np. zespół suchego oka).

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

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

Tabela 16. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMIT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji.

Punkt końcowy	Kategoria wg wytycznych AOTMIT	Kategoria GRADE	Uzasadnienie
Przeżycie/śmiertelność (OS)	Punkt końcowy istotny klinicznie – śmiertelność	Krytyczny	• Zaawansowany UC w jest chorobą nieuleczalną, prowadzącą do zgonu co potwierdzają opinie ekspertów klinicznych
Przeżycie bez progresji choroby (PFS)	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej.	Krytyczny	• Bezpośredni związek z głównym celem leczenia; • związek ze śmiertelnością – wystąpienie progresji po kolejnych liniach leczenia oznacza znaczące pogorszenie rokowania, nasilenie objawów chorobowych i konieczność wdrożenia kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego lub postępowania paliatywnego; • związek z jakością życia – wystąpienie progresji oznacza pogorszenie objawów chorobowych.

Punkt końcowy	Kategoria wg wytycznych AOTMiT	Kategoria GRADE	Uzasadnienie
Jakość życia (HRQoL)	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do jakości życia.	Krytyczny	UC jest chorobą istotnie obniżającą jakość życia chorych co potwierdzają opinie ekspertów klinicznych. Wystąpienie progresji prowadzi do pogorszenia rokowania, nasilenia objawów chorobowych i konieczności wdrożenia kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego lub paliatywnego. Umożliwia także ocenę wpływu toksyczności leczenia na jakość życia.
Bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane)	Punkt końcowy istotny klinicznie.	Krytyczny	Istotna jest ocena toksyczności i tolerancji wnioskowanej terapii.
Odpowiedź na leczenie (ORR, CR, PR, SD), czas trwania odpowiedzi (DOR) oraz kontrola choroby (DCR)	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej.	Ważny	Bezpośredni związek z jednym z głównych celów leczenia – stabilizacja choroby lub wystąpienia odpowiedzi na leczenie

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

9 Zakres analiz

9.1 Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Padcev stosowanego w skojarzeniu z produktem leczniczym Keytruda w pierwszej linii leczenia raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy kwalifikują się do chemioterapii opartej na pochodnych platyny, w ramach wnioskowanego programu lekowego. Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 24/10/2023*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.5 (*Higgins 2024*).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych, w tym badań pierwotnych i opracowań wtórnych takich jak raporty HTA czy przeglądy systematyczne, przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny uwzględniający słowa kluczowe, zgodne z sformułowanym pytaniem badawczym i następującym schematem PICOS (Tabela 18).

Tabela 17. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	- wiek 18 lat i powyżej - stan sprawności 0-1 według kryteriów ECOG - histologiczne rozpoznanie urotelialnego raka pęcherza moczowego lub miedniczki nerkowej lub cewki moczowej lub moczowodu - rak w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia - brak wcześniejszego leczenia systemowego raka urotelialnego w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia	- rak urotelialny we wcześniejszych stadiach zaawansowania klinicznego, z możliwością leczenia radykalnego - wcześniejsze leczenie systemowe raka urotelialnego w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia - obecność przeciwwskazań określonych w ChPL leków Padcev® lub Keytruda®

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	• brak wcześniejszej immunoterapii adiuwantowej inhibitorem PD-1 lub PD-L1 (z wyjątkiem chorych z nawrotem nowotworu po okresie dłuższym niż 12 miesięcy od zakończenia adiuwantowej immunoterapii) • obecność zmian mierzalnych według kryteriów klasyfikacji RECIST 1.1	
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	Terapia enfortumabem wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem (EV+P), stosowana zgodnie z aktualnymi charakterystykami produktów leczniczych Padcev® i Keytruda®	• enfortumab wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem w schemacie dawkowania innym niż w ChPL • enfortumab wedotyny w monoterapii lub w skojarzeniu z lekiem innym niż pembrolizumab • pembrolizumab w monoterapii
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	Standardowa chemioterapia 1. linii leczenia nieresekcyjnego/przerzutowego raka urotelialnego (CTH), tj.: • u pacjentów kwalifikujących się do leczenia cisplatyną: gemcytabina + cisplatyna (GemCis) • u pacjentów nie kwalifikujących się do leczenia cisplatyną: gemcytabina + karboplatyna (GemCarbo) - z możliwością zastosowania leczenia podtrzymującego awelumabem w przypadku braku progresji po podaniu CTH	• schematy skojarzone CTH z inhibitorem PD-1/PD-L1 (z wyłączeniem awelumabu w leczeniu podtrzymującym) • schematy z udziałem enfortumabu wedotyny • terapie eksperymentalne • wyłącznie placebo i/lub leczenie objawowe (BSC)
Punkty końcowe/ Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	• skuteczność: ○ przeżycie całkowite (OS) ○ przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) ○ odpowiedź na leczenie (ORR) ○ kontrola choroby (DCR) ○ czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) ○ czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) ○ jakość życia (QoL) i inne punkty końcowe zorientowane na pacjenta (PROs) • bezpieczeństwo	• farmakokinetyka/farmakodynamika leku • parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej ani bezpieczeństwa)
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	• badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (kliniczne – w tym pragmatyczne i postmarketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów) – badania opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów	• badania wczesnej fazy (I, Ia) • badania <i>in vitro</i>, badania na zwierzętach, analizy ekonomiczne • opisy przypadków, serie przypadków • badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo	

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, EMA oraz FDA.

9.2 Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Padcev stosowanego w skojarzeniu z produktem leczniczym Keytruda w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 24/10/2023).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Padcev stosowanego w skojarzeniu z produktem leczniczym Keytruda w ramach proponowanego programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 24/10/2023). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. „w sprawie minimalnych

wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 24/10/2023) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

9.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Padcev stosowanego w skojarzeniu z produktem leczniczym Keytruda w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze:

- 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Padcev stosowanego w skojarzeniu z produktem leczniczym Keytruda jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu;
- 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Padcev stosowanego w skojarzeniu z produktem leczniczym Keytruda w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego w populacji chorych na raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami.

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

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

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

10 Załączniki

10.1 Klasyfikacja ICD-10 i ICD-11 nowotworu złośliwego pęcherza moczowego

Tabela 18. Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (*ICD-10 2019*).

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

Tabela 19. Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-11 (*ICD-11 2024*).

Kod	Rozpoznanie
2C94	Nowotwór złośliwy pęcherza moczowego
2C94.0	Gruczolakorak pęcherza moczowego
2C94.1	Rak płaskonabłonkowy pęcherza moczowego

Padcev® (enfortumab vedotyny)

w skojarzeniu z pembrolizumabem, w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami

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

10.2 Klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych

Tabela 20. Klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych.

Organizacja, rok (źródło)	klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych
PTOK/PTU 2022/2024 [Wysocki 2022, Wysocki 2024]	Poziom dowodów naukowych: - I – Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub z metaanaliz badań klinicznych z randomizacją - II – Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych - III – Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych - IV – Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w praktyce klinicznej i/lub z opinii ekspertów Kategoria rekomendacji: - A – Wskazania jednoznacznie potwierdzone i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej - B – Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej - C – Wskazania określone indywidualnie
ESMO 2022/2024 [Powles 2022, Powles 2024]	Poziom dowodów naukowych (LoE): - I – Wyniki przynajmniej jednego badania z randomizacją i grupą kontrolną o dobrej jakości metodologicznej lub metaanalizy poprawnie zaprojektowanych badań klinicznych bez heterogeniczności - II – Wyniki mniejszych badań z randomizacją lub dużych badań z randomizacją o niższej jakości metodologicznej lub metaanalizy takich badań lub badania o udowodnionej heterogeniczności - III – Prospektywne badania kohortowe - IV – Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne - V – Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków i przykłady z praktyki klinicznej Stopień rekomendacji (SoR): - A – Silne dowody na skuteczność terapii z znaczącą korzyścią kliniczną. Silna rekomendacja. - B – Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność terapii z ograniczoną korzyścią kliniczną. Ogólnie zalecane. - C – Niewystarczające dowody, które nie pozwalają ocenić stosunku korzyści i ryzyka (AEs, koszt terapii itp.). Terapia opcjonalna. - D – Umiarkowane dowody świadczące o nieskuteczności lub występowaniu AEs. Ogólnie nie zalecane. - E – Silne dowody świadczące o nieskuteczności lub występowaniu AEs. Nie rekomendowane w żadnej grupie.
EAU 2025 [Masson-Lecomte 2025, Masson-Lecomte 2025a, van der Heijden 2025, van der Heijden 2025a]	Poziom dowodów naukowych: 1a – Metaanalizy poprawnie zaprojektowanych badań klinicznych z randomizacją i grupą kontrolną 1b – ≥ 1 badanie z randomizacją 2a – ≥ 1 poprawnie zaprojektowane badanie z randomizacją 2b – ≥ 1 poprawnie zaprojektowane nie w pełni eksperymentalne badanie tj. badanie kohortowe 3 – Poprawnie zaprojektowane badania eksperymentalne typu opisowego tj. badania porównawcze, oceny korelacji czy badania kliniczno-kontrolne

Padcev® (enfortumab wedotyny)

w skojarzeniu z pembrolizumabem, w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami

Organizacja, rok (źródło)	klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych
	4 – Wytyczne lub opinie gremiów eksperckich lub doświadczenie kliniczne prestiżowych ośrodków klinicznych lub serie przypadków. Kategoria rekomendacji: - A – Rekomendacja oparta o wysokiej jakości, jednoznaczne dowody naukowe, w tym ≥ 1 badanie z randomizacją - B – Rekomendacja oparta o wyniki poprawnie przeprowadzonych badań klinicznych, bez badania z randomizacją - C – Rekomendacja podjęta pomimo braku bezpośrednich badań klinicznych o dobrej jakości odnoszących się do analizowanego problemu
NCCN 2025, wersja 1.2025 [NCCN 1.2025]	Poziom dowodów naukowych: 1a – Metaanalizy poprawnie zaprojektowanych badań klinicznych z randomizacją i grupą kontrolną 1b – ≥ 1 badanie z randomizacją 2a – ≥ 1 poprawnie zaprojektowane badanie z randomizacją 2b – ≥ 1 poprawnie zaprojektowane nie w pełni eksperymentalne badanie tj. badanie kohortowe 3 – Poprawnie zaprojektowane badania eksperymentalne typu opisowego tj. badania porównawcze, oceny korelacji czy badania kliniczno-kontrolne 4 – Wytyczne lub opinie gremiów eksperckich lub doświadczenie kliniczne prestiżowych ośrodków klinicznych lub serie przypadków. Kategoria rekomendacji: 1 – Jednoznaczny konsensus ekspertów NCCN oparty o wysokiej jakości dowody naukowe 2A – Jednoznaczny konsensus ekspertów NCCN oparty o dowody naukowe niższej jakości 2B – Konsensus ekspertów NCCN oparty o dowody naukowe niższej jakości 3 – Brak konsensus ekspertów NCCN, niezależnie od rodzaju dowodów naukowych
SEOM/SOGUG 2021 [Valderrama 2022]	Poziom dowodów naukowych (LoE): - I – Wyniki przynajmniej jednego badania z randomizacją i grupą kontrolną o dobrej jakości metodologicznej lub metaanalizy poprawnie zaprojektowanych badań klinicznych bez heterogeniczności - II – Wyniki mniejszych badań z randomizacją lub dużych badań z randomizacją o niższej jakości metodologicznej lub metaanalizy takich badań lub badania o udowodnionej heterogeniczności - III – Prospektywne badania kohortowe - IV – Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne - V – Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków i przykłady z praktyki klinicznej Stopień rekomendacji (SoR): - A – Silne dowody na skuteczność terapii z znaczącą korzyścią kliniczną. Silna rekomendacja. - B – Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność terapii z ograniczoną korzyścią kliniczną. Ogólnie zalecane. - C – Niewystarczające dowody, które nie pozwalają ocenić stosunku korzyści i ryzyka (AEs, koszt terapii itp.). Terapia opcjonalna. - D – Umiarkowane dowody świadczące o nieskuteczności lub występowaniu AEs. Ogólnie nie zalecane. - E – Silne dowody świadczące o nieskuteczności lub występowaniu AEs. Nie rekomendowane w żadnej grupie.
SITC 2021 [Galsky 2021]	Zalecenia panelu ekspertów oparte na dowodach naukowych i konsensusie były udoskonalane w trakcie procesu opracowywania, aby uzyskać jak najwyższy możliwy poziom zgody wśród ekspertów. Minimalny próg zgody został zdefiniowany jako 75% aprobaty wśród członków głosujących. Dowody wspierające

Organizacja, rok (źródło)	klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych
	zalecenia panelu zostały ocenione według poziomów dowodów opracowanych przez <i>Oxford Centre for Evidence-Based Medicine</i>. Zalecenia, które nie miały przypisanego poziomu dowodów, opierały się na konsensusie ekspertów. • 1 – przegląd systematyczny lub metaanaliza • 2 – badanie z randomizacją lub badanie obserwacyjne z dramatycznym efektem • 3 – badanie kohortowe kontrolowane nierandomizowane lub badanie kontrolne z obserwacją • 4 – seria przypadków, badanie kliniczno-kontrolne lub badanie kontrolowane historycznie • 5 – wnioskowanie oparte na mechanizmie działania
CUA/GUMOC 2019 (Kanada) [Stecca 2024]	• Przeprowadzono przegląd literatury oceniający badania dotyczące nieresekcyjnego, miejscowo zaawansowanego i przerzutowego raka urotelialnego, z większym naciskiem na badania randomizowane o charakterze prospektywnym. Przeszukano bazy Medline, Embase i PubMed, a także inne opublikowane wytyczne, aby zidentyfikować odpowiednie badania. Sporządzono podsumowanie dowodów wraz z wstępnymi zaleceniami dotyczącymi różnych aspektów postępowania w zaawansowanym raku urotelialnym. Dokument ten został rozesłany członkom GUMOC do przeglądu i dyskusji, w wyniku czego osiągnięto wspólną opinię.
SIU-ICUD 2018 (międzynarodowe) [Merseburger 2019]	nie przedstawiono

10.3 Wskazania rejestracyjne i refundacyjne klasycznych chemioterapeutyków stosowanych w leczeniu raka urotelialnego

Tabela 21. Wskazania rejestracyjne i refundacyjne klasycznych chemioterapeutyków stosowanych w leczeniu raka urotelialnego.

Lek [Nazwa handlowa] ^	Wskazanie refundacyjne (MZ 18/12/2024)	Wskazanie rejestracyjne (URPL/EMA)
KARBOPLATYNA [Carbomedac, Carboplatin-Ebewe, Carboplatin Accord, Carboplatin Pfizer]	nowotwór złośliwy pęcherza moczowego C67	brak rejestracji w leczeniu UC
CISPLATYNA [Cisplatin-Ebewe, Cisplatinum Accord]	nowotwór złośliwy pęcherza moczowego C67 (C67.0 – C67.9)	chemioterapia nowotworów złośliwych zaawansowanego raka pęcherza moczowego
CYKLOFOSFAMID [Cyclophosphamide Sandoz, Endoxan]	nowotwór złośliwy pęcherza moczowego C67 (C67.0 – C67.9)	brak rejestracji w leczeniu UC

Padcev® (enfortumab wedotyny)

w skojarzeniu z pembrolizumabem, w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami

Lek [Nazwa handlowa] ^	Wskazanie refundacyjne (MZ 18/12/2024)	Wskazanie rejestracyjne (URPL/EMA)
DAKARBAZYNA [Detimedac]	nowotwór złośliwy pęcherza moczowego C67 (C67.0 – C67.9)	brak rejestracji w leczeniu UC
DOKSORUBICZYNA [Doxorubicin-Ebewe, Adriblastina PFS, Caelyx , Doxorubicinum Accord]	nowotwór złośliwy pęcherza moczowego C67 (C67.0 – C67.9)	wskazana w leczeniu raka pęcherza moczowego
ETOPOZYD [Etoposid-Ebewe, Etopozyd Accord]]	nowotwór złośliwy pęcherza moczowego C67 (C67.0 – C67.9)	brak rejestracji w leczeniu UC
GEMCYTABINA [Gemcitabinum Accord, Gempol]	nowotwór złośliwy pęcherza moczowego C67	wskazana w skojarzeniu z cisplatyną w leczeniu pacjentów z rakiem pęcherza moczowego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami
IFOSFAMID [Holoxan]	nowotwór złośliwy pęcherza moczowego C67 (C67.0 – C67.9)	brak rejestracji w leczeniu UC
IRYNOTEKAN [Irinotecan Accord, Irinotecan Kabi]	nowotwór złośliwy pęcherza moczowego C67 (C67.0 – C67.9)	brak rejestracji w leczeniu UC
METOTREKSAT [Methotrexat Ebewe, Metotreksat Accord]	nowotwór złośliwy pęcherza moczowego C67 (C67.0 – C67.9)	brak rejestracji w leczeniu UC
PAKLITAKSEL [Paclitaxel Kabi, Paclitaxel-Ebewe, Paclitaxelum Accord]	nowotwór złośliwy pęcherza moczowego C67	brak rejestracji w leczeniu UC
TEMOZOLOMID [Temozolomide Accord, Temozolomide Glenmark, Temzolomide Sun,]	nowotwór złośliwy pęcherza moczowego C67 (C67.0 – C67.9) <u>u dzieci do 18 rż</u>	brak rejestracji w leczeniu UC
WINFLUNINA	brak refundacji w leczeniu UC	w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub z przerzutami rakiem przejściowokomórkowym dróg moczowych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii pochodnymi platyny
WINKRYSTYNA [Vincristine Teva]	nowotwór złośliwy pęcherza moczowego C67 (C67.0 – C67.9)	brak rejestracji w leczeniu UC
WINORELBINA [Navelbine, Navirel, Neocitec, Vinorelbine Accord, Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva]	nowotwór złośliwy pęcherza moczowego C67 (C67.0 – C67.9)	brak rejestracji w leczeniu UC
WINBLASTYNA	brak refundacji w leczeniu UC	choroba Hodgkina (ziarnica złośliwa), wszystkie histopatologiczne podtypy i stadia kliniczne chłoniaków nieziarniczy,

Padcev® (enfortumab wedotyny)

w skojarzeniu z pembrolizumabem, w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami

Lek [Nazwa handlowa] ^	Wskazanie refundacyjne (MZ 18/12/2024)	Wskazanie rejestracyjne (URPL/EMA)
		przewlekła białaczka limfatyczna, rak jąder. Niekiedy stosuje się w innych nowotworach nieoperacyjnych, ale reagują one na leczenie winblastyna rzadziej niż nowotwory wymienione powyżej

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

10.4 Opis komparatora – chemioterapia standardowa

Poniższe opracowania powstały w oparciu o charakterystyki produktów leczniczych Gemcitabinum Accord z dnia 25 listopada 2024 r. (*ChPL Gemcitabinum Accord 2024*), Cisplatin-Ebewe z dnia 19 września 2024 r. (*ChPL Cisplatin-Ebewe 2024*) oraz Carbomedac z dnia 11 lipca 2023 r. (*ChPL Carbomedac 2023*) reprezentujących substancje czynne wchodzące w skład chemioterapii standardowej w schematach gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną oraz gemcytabina w skojarzeniu z karboplatiną (produkty te jednocześnie wyznaczają podstawę limitu finansowania w ramach odpowiednich grup). Sposób finansowania gemcytabiny, cisplatyny i karboplatyny przedstawiono w rozdziale 2.8.2 i załącznikach 10.3 i 10.5.

Tabela 22. Charakterystyka produktu leczniczego Gemcitabinum Accord (gemcytabina).

Charakterystyka produktu leczniczego – Gemcitabinum Accord (gemcytabina)		
Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Accord Healthcare Polska Sp. z o.o. ul. Taśmowa 7 02-677 Warszawa
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	20148

Padcev® (enfortumab wedotyny)

w skojarzeniu z pembrolizumabem, w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami

Charakterystyka produktu leczniczego – Gemcitabinum Accord (gemcytabina)	
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia: 17.05.2012 r. / 07.09.2017 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 25 listopada 2024 r.
Grupa farmakoterapeutyczna	Leki przeciwnowotworowe, analogi pirymidyny
Kod ATC	L01BC05
Dostępne preparaty	Gemcitabinum Accord, 100 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol. 2 ml Gemcitabinum Accord, 100 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol. 10 ml Gemcitabinum Accord, 100 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol. 15 ml Gemcitabinum Accord, 100 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol. 20 ml
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Właściwości farmakodynamiczne
	<u>Działanie cytotoksyczne w hodowlach komórkowych</u> Gemcytabina wykazywała znaczne działanie cytotoksyczne na różnorodnych hodowlach mysich i ludzkich komórek nowotworowych. Jej działanie jest swoiste dla określonej fazy tak, że gemcytabina przede wszystkim niszczy komórki, w których zachodzi synteza DNA (faza S) i w określonych warunkach uniemożliwia przejście komórki z fazy G1 do fazy S. Działanie cytotoksyczne gemcytabiny in vitro zależy od jej stężenia i od czasu ekspozycji na lek.
	<u>Działanie przeciwnowotworowe w badaniach nieklinicznych</u> W badaniach na zwierzętach działanie przeciwnowotworowe gemcytabiny zależało od schematu dawkowania. Gdy gemcytabinę podawano codziennie, obserwowano wysoką śmiertelność i minimalne działanie przeciwnowotworowe. Podawanie produktu co 3-4 dni w dawkach nieletalnych wykazało doskonałe działanie przeciwnowotworowe i było skuteczne w przypadku wielu różnorodnych nowotworów spotykanych u myszy.
	<u>Mechanizm działania</u> Metabolizm komórkowy i mechanizm działania: Gemcytabina (dFdC), jest antymetabolitem pirymidyny, jest przekształcana wewnątrzkomórkowo przez kinazy nukleozydowe do aktywnych nukleozydów: difosforanu (dFdCDP) i trifosforanu (dFdCTP). Cytotoksyczne właściwości gemcytabiny zależą od hamowania syntezy DNA dzięki połączeniu dwóch mechanizmów działania dFdCDP i dFdCTP. Difosforan (dFdCDP) hamuje aktywność reduktazy rybonukleotydowej, która jest jedynym katalizatorem reakcji prowadzących do powstawania trifosforanów deoksynukleozydów (dCTP), wykorzystywanych w syntezie DNA. Zahamowanie aktywności tego enzymu przez dFdCDP zmniejsza stężenie wszystkich deoksynukleozydów, a w szczególności stężenie dCTP. Trifosforan (dFdCTP) konkuruje z dCTP o wbudowywanie do nici DNA (tzw. zjawisko samowzmocnienia).
	Niewielkie ilości gemcytabiny mogą również zostać wbudowane w nić RNA. Zmniejszenie stężenia wewnątrzkomórkowego dCTP nasila wbudowywanie dFdCTP w nić DNA. Polimeraza epsilon DNA nie jest zdolna do usunięcia gemcytabiny i naprawy wydłużającej się nici DNA. Po wbudowaniu gemcytabiny do DNA, do nici dodawany jest tylko jeden dodatkowy nukleotyd, po czym dalsza synteza DNA zostaje całkowicie zahamowana (maskowane terminacji łańcucha). Po przyłączeniu do nici DNA gemcytabina inicjuje proces zaprogramowanej śmierci komórki, tzw. apoptozy.
	Właściwości farmakokinetyczne
	<u>Wchłanianie</u>

Charakterystyka produktu leczniczego – Gemcitabinum Accord (gemcytabina)

Właściwości farmakokinetyczne gemcytabiny oceniano u 353 pacjentów w 7 badaniach. W badaniach wzięło udział 121 kobiet i 232 mężczyzn w wieku od 29 do 79 lat. U około 45% pacjentów stwierdzono niedrobnokomórkowego raka płuca a u 35% raka trzustki. Uzyskano następujące parametry farmakokinetyczne po podaniu dawek od 500 do 2592 mg/m² pc. we wlewach trwających od 0,4 do 1,2 godziny.

Maksymalne stężenie w osoczu (mierzone w ciągu 5 minut po zakończeniu wlewu) wynosiło od 3,2 µg/ml do 45,50 µg/ml. Po podaniu dawki 1000 mg/m² pc./30 min. stężenie związku macierzystego w osoczu jest większe niż 5 µg/ml przez około 30 minut po zakończeniu wlewu, a przez następną godzinę pozostaje większe niż 0,4 µg/ml.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji środkowego przedziału wynosiła 12,4 l/m² pc. u kobiet i 17,5 l/m² pc. u mężczyzn (zmiennosc osobnicza 91,9%). Objętość dystrybucji przedziału obwodowego wynosiła 47,4 l/m² pc. Objętość przedziału obwodowego nie była zależna od płci. Wiązanie z białkami osocza uważa się za nieistotne. Okres półtrwania: wynosił od 42 do 94 minut w zależności od wieku i płci. Po podaniu zgodnie z zalecanym schematem, gemcytabina powinna być wydalona z organizmu w ciągu od 5 do 11 godzin od rozpoczęcia infuzji. Gemcytabina nie kumuluje się w organizmie, jeżeli jest podawana raz w tygodniu.

Metabolizm

Gemcytabina jest szybko przekształcana przez deaminazę cytydyny w wątrobie, nerkach, krwi i innych tkankach. Produktami wewnątrzkomórkowego metabolizmu gemcytabiny są mono-, di- i trifosforan gemcytabiny (dFdCMP, dFdCDP i dFdCTP). Di- i trifosforan są uważane za czynne metabolity. Metabolitów wewnątrzkomórkowych nie wykrywa się w osoczu ani w moczu. Główny metabolit, o nazwie 2'-deoksy-2', 2'-difluorourydyna (dFdU), występujący w osoczu i w moczu, nie jest biologicznie czynny.

Eliminacja

Klirens układowy wynosi od 29,2 l/h/m² pc. do 92,2 l/h/m² pc. i zależy od płci oraz wieku (zmiennosc osobnicza 52,2%). Klirens u kobiet jest około 25% mniejszy niż u mężczyzn. Pomimo dużego tempa, klirens wydaje się zmniejszać u kobiet i u mężczyzn wraz z wiekiem. Po podaniu zalecanej dawki gemcytabiny 1000 mg/m² pc./30 min, uzyskanie mniejszej wartości klirensu u kobiet i mężczyzn nie stanowi powodu, aby zmniejszyć dawkę gemcytabiny. Wydalanie z moczem: mniej niż 10% leku wydalone jest w postaci niezmienionej. Klirens nerkowy: od 2 do 7 l/h/m² pc.

W ciągu tygodnia po podaniu, 92 do 98% podanej dawki gemcytabiny jest wydalone, w tym 99% w moczu, głównie w postaci dFdU, a 1% z kałem.

Kinetyka trifosforanu gemcytabiny (dFdCTP)

Ten metabolit można wykryć w krążących we krwi komórkach jednojądrzastych. Poniższe informacje odnoszą się do tych komórek. Stężenie wewnątrz komórki jest proporcjonalne do dawki gemcytabiny: dawki od 35 do 350 mg/m² pc./30 min. dają stężenia w stanie stacjonarnym od 0,4 do 5 µg/ml. Stężenia trifosforanu nie zwiększają się, gdy stężenie gemcytabiny w osoczu jest większe niż 5 µg/ml, co wskazuje, że wewnątrzkomórkowe zasoby metabolitu są wtedy wysyczone. Okres półtrwania w fazie końcowej eliminacji wynosi od 0,7 do 12 godzin.

Kinetyka dFdU

Maksymalne stężenie w osoczu (w 3 do 15 minut po zakończeniu wlewu 1000 mg/m² pc./30 min.): 28 do 52 µg/ml. Po podawaniu produktu raz na tydzień najmniejsze stężenie wynosi 0,07 do 1,12 µg/ml bez objawów kumulacji dFdU w organizmie. Zmiany stężeń w osoczu odpowiadające trójfazowej krzywej eliminacji: średni okres półtrwania w fazie końcowej wynosi 65 godzin (w zakresie 33 do 84 godzin). Przekształcenie gemcytabiny w dFdU: 91%-98% Średnia objętość dystrybucji przedziału środkowego wynosi 18 l/m² pc. (w zakresie 11 do 22 l/m² pc.) Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (VSS) – 150 l/m² pc. (w zakresie 96 do 228 l/m² pc.) Przenikanie do tkanek: w dużym stopniu Średni klirens wynosi 2,5 l/h/m² pc. (w zakresie 1 do 4 l/h/m² pc.). Wydalanie w moczu: całkowite.

Charakterystyka produktu leczniczego – Gemcitabinum Accord (gemcytabina)

Wskazanie

Leczenie gemcytabiną w skojarzeniu z karboplatiną Jednoczesne stosowanie karboplatyny nie zmienia farmakokinetyki gemcytabiny

Zaburzenia czynności nerek

Łagodna i umiarkowana niewydolność nerek (klirens kreatyniny od 30 do 80 ml/min) nie ma istotnego wpływu na farmakokinetykę gemcytabiny.

- **Gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną wskazana jest w leczeniu pacjentów z rakiem pęcherza moczowego miejscowo zaawansowanym 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 stopniu sprawności 2 można rozważyć stosowanie gemcytabiny w monoterapii.
- Gemcytabina w skojarzeniu z karboplatiną wskazana jest w leczeniu pacjentek z nabłonkowym rakiem jajnika w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu chemioterapii I rzutu opartej na związkach platyny i co najmniej 6-miesięcznym okresie bez nawrotu.
- Gemcytabina w skojarzeniu z paklitakselem wskazana jest w leczeniu pacjentów z nawrotem miejscowym raka piersi niekwalifikującym się do leczenia operacyjnego lub z przerzutami, u których wystąpił nawrót po uzupełniającej lub neoadiuwantowej chemioterapii. Wcześniejsza chemioterapia powinna zawierać antracykliny, chyba że istnieją kliniczne przeciwwskazania do ich stosowania.

Zalecane dawkowanie

Rak pęcherza moczowego

Terapia skojarzona Zalecane jest podawanie gemcytabiny w skojarzeniu z cisplatyną w dawce 1000 mg/m² pc., we wlewie dożylnym w ciągu 30 minut w 1., 8. i 15. dniu 28-dniowego cyklu leczenia. Cisplatynę w zalecanej dawce 70 mg/m² pc. należy podać w 1. dniu cyklu po wlewie gemcytabiny lub w 2. dniu każdego 28-dniowego cyklu. Czterotygodniowy cykl leczenia jest następnie powtarzany. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta można rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu.

Monitorowanie i modyfikacja dawki w zależności od wystąpienia objawów toksyczności

Modyfikacja dawki w przypadku wystąpienia objawów toksyczności niehematologicznej

W celu wykrycia objawów toksyczności niehematologicznej, należy okresowo wykonywać badania czynności wątroby i nerek. Produkt leczniczy Gemcitabinum Accord zawiera 440 mg bezwodnego etanolu na 1 ml koncentratu. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, takich jak pacjenci z chorobami wątroby lub padaczką (patrz punkt 4.4 ChPL).

W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta można rozważyć zmniejszenie dawki w każdym kolejnym cyklu lub podczas jego trwania. W przypadku wystąpienia objawów ciężkiej toksyczności niehematologicznej (stopnia 3. lub 4.) z wyjątkiem nudności i (lub) wymiotów, należy wstrzymać leczenie gemcytabiną lub zmniejszyć dawkę, zależnie od decyzji lekarza. Nie należy podawać kolejnych dawek do czasu zmniejszenia objawów toksyczności zgodnie z oceną lekarza.

Zalecenia dotyczące dostosowania dawki cisplatyny, karboplatyny i paklitakselu w leczeniu skojarzonym zawarte są w charakterystykach tych produktów leczniczych.

Modyfikacja dawki w przypadku wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej

Dawkowanie i sposób podawania

Padcev® (enfortumab wedotyny)

w skojarzeniu z pembrolizumabem, w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami

Charakterystyka produktu leczniczego – Gemcitabinum Accord (gemcytabina)

Rozpoczęcie cyklu

We wszystkich wskazaniach przed podaniem każdej dawki należy u pacjenta oznaczyć liczbę płytek krwi i granulocytów. Przed rozpoczęciem cyklu bezwzględna liczba granulocytów powinna wynosić nie mniej niż 1500 komórek ($\times 10^6 /l$), a liczba płytek krwi nie mniej niż 100 000 ($\times 10^6 /l$).

Podczas cyklu

Modyfikacji dawki gemcytabiny w czasie trwania cyklu należy dokonywać zgodnie z poniższymi tabelami:

Modyfikacja dawki gemcytabiny stosowanej w monoterapii lub w skojarzeniu z cisplatyną w czasie trwania cyklu leczenia raka pęcherza, niedrobnokomórkowego raka płuca i raka trzustki

Bezwzględna liczba granulocytów ($\times 10^6 /l$)		Liczba płytek krwi ($\times 10^6 /l$)	Procent zalecanej dawki produktu Gemcitabinum Accord (%)
> 1000	i	> 100 000	100
500-1000	lub	50 000-100 000	75
< 500	lub	< 50 000	pominąć dawkę*

*Nie należy podawać pominiętej dawki w czasie trwania cyklu, dopóki bezwzględna liczba granulocytów nie osiągnie wartości co najmniej 500 komórek ($\times 10^6 /l$) a liczba płytek krwi 50 000 ($\times 10^6 /l$).

Modyfikacja dawki ze względu na wystąpienie objawów toksyczności hematologicznej w kolejnych cyklach leczenia, dla wszystkich wskazań

W przypadku wystąpienia następujących objawów toksyczności hematologicznej dawkę gemcytabiny należy zmniejszyć tak, aby wynosiła 75% dawki początkowej podanej w pierwszym cyklu:

- bezwzględna liczba granulocytów $< 500 \times 10^6 /l$ dłużej niż 5 dni
- bezwzględna liczba granulocytów $< 100 \times 10^6 /l$ dłużej niż 3 dni
- gorączka neutropeniczna • liczba płytek krwi $< 25\,000 \times 10^6 /l$
- opóźnienie cyklu dłużej niż o 1 tydzień, z powodu toksyczności.

Sposób podawania

Gemcytabina jest dobrze tolerowana podczas wlewu i może być stosowana u pacjentów ambulatoryjnych. W przypadku wynaczynienia należy natychmiast przerwać podawanie leku i rozpocząć wlew do innego naczynia krwionośnego. Po zakończeniu wlewu należy uważnie kontrolować stan pacjenta. Instrukcja dotycząca rozcieńczenia produktu leczniczego, patrz punkt 6.6 ChPL.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby: Gemcytabinę należy ostrożnie stosować u pacjentów z niewydolnością wątroby lub nerek, ponieważ dane uzyskane w badaniach klinicznych nie są wystarczające, aby określić zalecenia dotyczące dawkowania w tej populacji pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2 ChPL).

Pacjenci w podeszłym wieku (> 65 lat): Gemcytabina jest dobrze tolerowana przez pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Nie ma dowodów wskazujących, że poza ogólnymi zaleceniami, konieczna jest modyfikacja dawki leku u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2 ChPL).

Charakterystyka produktu leczniczego – Gemcitabinum Accord (gemcytabina)

Przeciwwskazania

Dzieci i młodzież (< 18 lat): Nie zaleca się stosowania gemcytabiny u dzieci w wieku poniżej 18 lat ze względu na niewystarczającą ilość danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności. Należy zwrócić uwagę, iż roztwór jest w postaci koncentratu (100 mg/ml), w przypadku jego zastosowania w postaci nierozcieńczonej może wystąpić zagrażające życiu przedawkowanie. Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji przed podaniem musi być rozcieńczony. Całkowita ilość koncentratu gemcytabiny do sporządzania roztworu do infuzji wymagana dla indywidualnego pacjenta powinna być rozcieńczona sterylnym roztworem chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) do uzyskania końcowego stężenia od 0,1 do 9 mg/ml (patrz punkt 6.6 ChPL Przygotowanie leku do stosowania).

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.
- Karmienie piersią (patrz punkt 4.6 ChPL)

Koncentrat gemcytabiny do sporządzania roztworu do infuzji wymaga odpowiedniego rozcieńczenia przed użyciem. Stężenie gemcytabiny w koncentracie różni się od pozostałych produktów zawierających gemcytabinę (patrz punkt 6.6 ChPL Przygotowanie leku do stosowania).

Należy zwrócić uwagę, iż roztwór jest w postaci koncentratu (100 mg/ml), w przypadku jego zastosowania w postaci nierozcieńczonej może wystąpić zagrażające życiu przedawkowanie. Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji przed podaniem musi być rozcieńczony. Całkowita ilość koncentratu gemcytabiny do sporządzania roztworu do infuzji wymagana dla indywidualnego pacjenta powinna być rozcieńczona sterylnym roztworem chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) do uzyskania końcowego stężenia od 0,1 do 9 mg/ml (patrz punkt 6.6 ChPL Przygotowanie leku do stosowania).

W związku z leczeniem gemcytabiną zgłaszano występowanie ciężkich skórnych działań niepożądanych (SCAR), w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS), toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (TEN) i ostrej uogólnionej osutki krostkowej (AGEP), mogące zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu. Pacjentów należy informować o objawach przedmiotowych i podmiotowych oraz ściśle kontrolować, czy nie występują u nich reakcje skórne. Jeżeli pojawią się objawy przedmiotowe i podmiotowe wskazujące na te reakcje, należy natychmiast odstawić gemcytabinę.

Przedłużenie czasu wlewu i zwiększenie częstości podawania wiąże się ze zwiększeniem toksyczności gemcytabiny.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Toksyczność hematologiczna

Gemcytabina może powodować hamowanie czynności szpiku kostnego przebiegające z leukopenią, trombocytopenią i niedokrwistością.

W trakcie leczenia gemcytabiną przed podaniem kolejnej dawki produktu należy oznaczyć liczbę płytek krwi, liczbę leukocytów i granulocytów. W razie wystąpienia objawów toksycznego wpływu produktu na szpik kostny należy rozważyć przerwanie lub zmodyfikowanie leczenia (patrz punkt 4.2 ChPL). Zahamowanie czynności szpiku nie trwa jednak długo i zazwyczaj nie jest konieczne zmniejszenie dawki produktu, a przerwanie leczenia z tego powodu zdarza się rzadko. Po przerwaniu leczenia liczba komórek krwi może się nadal zmniejszać. Rozpoczynając stosowanie gemcytabiny u pacjentów z zaburzeniem czynności szpiku kostnego należy zachować ostrożność. Tak jak w przypadku innych terapii cytotoksycznych należy wziąć pod uwagę ryzyko wystąpienia skumulowanego działania hamującego czynność szpiku kostnego, jeśli leczenie gemcytabiną jest stosowane z inną chemioterapią

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

U pacjentów, u których występują przerzuty do wątroby lub u pacjentów, u których stwierdzono zapalenie wątroby, alkoholizm lub marskość wątroby w wywiadzie, podanie gemcytabiny może spowodować zaostrzenie zaburzeń czynności wątroby.

Należy okresowo wykonywać badania czynności nerek i wątroby (w tym testy wirusologiczne).

Gemcytabinę należy ostrożnie stosować u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ dane uzyskane w badaniach klinicznych nie są wystarczające, aby określić jednoznaczne zalecenia dotyczące dawkowania w tej populacji pacjentów (patrz punkt 4.2 ChPL).

Jednoczesne stosowanie radioterapii

Stosowanie radioterapii jednocześnie z gemcytabiną (lub w odstępie krótszym, bądź równym 7 dni): zgłaszano występowanie objawów toksyczności (szczegółowe informacje i zalecenia dotyczące stosowania patrz punkt 4.5 ChPL).

Żywe szczepionki

Nie zaleca się stosowania szczepionki przeciw żółtej gorączce i innych żywych atenuowanych szczepionek u pacjentów leczonych gemcytabiną (patrz punkt 4.5 ChPL).

Zaburzenia sercowo-naczyniowe

Ze względu na ryzyko wystąpienia zaburzeń serca i (lub) naczyń krwionośnych, należy zachować szczególną ostrożność stosując gemcytabinę u pacjentów z zaburzeniami sercowo-naczyniowymi w wywiadzie.

Zespół przeziębienia włośniczek (CLS)

U pacjentów otrzymujących gemcytabinę zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi odnotowano przypadki zespołu przeziębienia włośniczek (patrz punkt 4.8 ChPL). Stan ten jest uleczalny, jeśli diagnoza zostanie postawiona we wczesnym stadium oraz podjęte zostanie odpowiednie leczenie, zgłaszano jednak przypadki śmiertelne. Choroba prowadzi do nadmiernej przepuszczalności naczyń włosowatych, co skutkuje przeciekami płynów i białek z przestrzeni wewnątrznaczyniowej do przestrzeni śródmiąższowej. Objawy kliniczne obejmują obrzęk uogólniony, przyrost masy ciała, hipalbuminemię, niedociśnienie, ostrą niewydolność nerek i obrzęk płuc. Jeśli zespół przeziębienia włośniczek rozwinie się w trakcie terapii należy przerwać podawanie gemcytabiny oraz zastosować leczenie podtrzymujące. Zespół przeziębienia włośniczek może rozwinąć się w trakcie kolejnych cykli leczenia. Zgodnie z doniesieniami z piśmiennictwa naukowego jego wystąpienie związane jest z zespołem ostrego wyczerpania oddechowego u dorosłych.

Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES)

U pacjentów otrzymujących gemcytabinę zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi odnotowano również przypadki odwracalnej tylnej encefalopatii. PRES jest rzadkim zespołem kliniczno-radiologicznym z odwracalną dysfunkcją korową i obrzękiem podkorowym, który obejmuje szereg objawów klinicznych takich jak utrata przytomności, napady padaczkowe, bóle głowy, zaburzenia widzenia, ogniskowe objawy neurologiczne i ostre nadciśnienie. Jest to stan potencjalnie odwracalny, jeśli zostanie szybko rozpoznany i wprowadzone zostanie leczenie podtrzymujące, kontrola ciśnienia tętniczego, leczenie przeciwdrgawkowe i/lub wyeliminowana zostanie pierwotna przyczyna choroby (np. zaprzestanie podawania leku), aby uniknąć uszkodzenia lub śmierci centralnego układu nerwowego. Objawy kliniczne jak również związane z tym nieprawidłowości w obrazie rezonansu magnetycznego zwykle ustępują w ciągu kilku dni do kilku tygodni. PRES może rozwinąć się także w trakcie kolejnych cykli leczenia. Z chorobą tą związane jest występowanie infekcji, posocznicy, wstrząsu septycznego, stanu przedrzucawkowego, rzucawki, chorób autoimmunologicznych, przewlekłej niewydolności nerek i przewlekłego nadciśnienia. Pacjenci otrzymujący inne chemioterapeutyki związane z PRES mogą być zagrożeni rozwojem tej choroby.

Powikłania płucne

U pacjentów leczonych gemcytabiną zgłaszano powikłania płucne, czasami ciężkie (takie jak obrzęk płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc lub zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych - ARDS) o nieznanej etiologii. W razie wystąpienia tych powikłań należy rozważyć odstawienie gemcytabiny. Wczesne rozpoczęcie leczenia wspomagającego może przynieść poprawę stanu pacjenta.

Zaburzenia czynności nerek Zespół hemolityczno-mocznicowy

U pacjentów otrzymujących gemcytabinę rzadko obserwowano objawy kliniczne odpowiadające zespołowi hemolityczno-mocznicowemu (HUS) (dane uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu) (patrz punkt 4.8 ChPL). HUS jest chorobą potencjalnie zagrażającą życiu. Podawanie gemcytabiny należy przerwać w razie wystąpienia pierwszych objawów mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej, takich jak gwałtowny spadek ilości hemoglobiny z współistniejącą

Charakterystyka produktu leczniczego – Gemcitabinum Accord (gemcytabina)

trombocytopenią i zwiększeniem stężenia bilirubiny i kreatyniny w surowicy, mocznika i LDH we krwi. Niewydolność nerek może być nieodwracalna nawet po mimo odstawienia produktu, a u pacjentów może być konieczne leczenie dializami.

Wpływ na płodność

W badaniach oceniających wpływ na płodność, gemcytabina powodowała zaburzenia spermatogenezy u samców myszy (patrz punkt 5.3 ChPL). Dlatego mężczyźni nie powinni starać się o dziecko podczas leczenia gemcytabiną i przez okres do 6. miesięcy po zakończeniu leczenia. Ze względu na możliwość wywołania przez gemcytabinę bezpłodności zaleca się, by przed rozpoczęciem leczenia mężczyźni zwrócili się o poradę do ośrodka specjalizującego się w zamrażaniu nasienia (patrz punkt 4.6 ChPL).

Sód

Produkt leczniczy Gemcitabinum Accord zawiera 206 mg (9,0 mmol) sodu w maksymalnej dziennej dawce (2250 mg). Należy zwrócić na to uwagę w przypadku pacjentów stosujących dietę z kontrolowaną zawartością sodu.

Etanol

Produkt leczniczy Gemcitabinum Accord zawiera 440 mg bezwodnego etanolu na 1 ml koncentratu. Może to być szkodliwe u pacjentów cierpiących na alkoholizm i należy również wziąć to pod uwagę u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka takich jak pacjenci z chorobami wątroby lub padaczką. Należy wziąć pod uwagę możliwe skutki dla ośrodkowego układu nerwowego i inne.

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

Gemcytabina może być przepisana wyłącznie przez lekarza wykwalifikowanego w zakresie stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej.

Tabela 23. Charakterystyka produktu leczniczego Cisplatin-Ebewe (cisplatyna).

Charakterystyka produktu leczniczego – Cisplatin-Ebewe (cisplatyna).

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG Mondseestrasse 11 4866 Unterach, Austria
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	Pozwolenie nr 19903

Padcev® (enfortumab wedotyny)

w skojarzeniu z pembrolizumabem, w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami

Charakterystyka produktu leczniczego – Cisplatin-Ebewe (cisplatyna).

Daty	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19.03.2012 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23.05.2017 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 19.09.2024 r.
Grupa farmakoterapeutyczna	Leki przeciwnowotworowe, związki platyny
Kod ATC	L01XA01
Dostępne preparaty	Cisplatin-Ebewe, 1 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol. 10 ml Cisplatin-Ebewe, 1 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol. 20 ml Cisplatin-Ebewe, 1 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol. 50 ml Cisplatin-Ebewe, 1 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol. 100 ml
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Właściwości farmakodynamiczne Cisplatyna [cis-diaminodichloroplatyna(II)] jest związkiem nieorganicznym zawierającym metal ciężki. Cisplatyna hamuje syntezę DNA przez tworzenie wiązań krzyżowych w obrębie i pomiędzy nićmi 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 onkologiczne 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 adenozyne. Właściwości farmakokinetyczne Po podaniu dożylnym cisplatyna ulega szybkiej dystrybucji do wszystkich tkanek. Po podaniu dawek od 20 do 120 mg/m² pc. największe stężenia stwierdza się w wątrobie, gruczole krokowym i nerkach, nieco mniejsze w pęcherzu moczowym, mięśniach, jądrach, trzustce i śledzionie, a najmniejsze w jelitach, nadnerczach, sercu, płucach, mózgu i mózdzku. Więcej niż 90% całkowitej cisplatyny w osoczu wiąże się z białkami w ciągu dwóch godzin po podaniu. Proces ten może być nieodwracalny. Frakcja związana z białkami nie wykazuje aktywności przeciwnowotworowej. Farmakokinetyka cisplatyny jest nieliniowa. Cisplatyna przekształcana jest w nieenzymatycznym procesie do jednego lub więcej metabolitów. Po dożylnym podaniu w bolusie dawki od 50 do 100 mg/m² pc. eliminacja cisplatyny z osocza przebiega dwufazowo. U ludzi odnotowano następujące okresy półtrwania: t_{0,5} dystrybucji: 10 do 60 minut; t_{0,5} końcowej fazy eliminacji: około 2 do 5 dni. W wyniku znacznego wiązania całkowitej zawartości platyny z białkiem, faza eliminacji wydłuża się lub jest niecałkowita, a łączne wydalanie w moczu w okresie 84-120 godzin wynosi od 27 do 45% podanej dawki. W wyniku wydłużonej infuzji większa część dawki wydalana jest w moczu. Wydalanie z kałem jest minimalne, a w pęcherzyku żółciowym i jelicie grubym wykrywane są niewielkie ilości cisplatyny. W przypadku zaburzenia czynności nerek okres półtrwania wydłuża się, co teoretycznie może również wystąpić w przypadku wodobrzusza spowodowanego dużą zdolnością cisplatyny do wiązania z białkami.

Padcev® (enfortumab wedomab)

w skojarzeniu z pembrolizumabem, w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami

Charakterystyka produktu leczniczego – Cisplatin-Ebewe (cisplatyna).

Wskazanie

- Chemioterapia skojarzona nowotworów złośliwych jajnika i jądra.
- Chemioterapia nowotworów złośliwych szyjki macicy, zaawansowanego raka pęcherza moczowego, płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, raka płuca.

Produkt Cisplatin-Ebewe należy rozcieńczyć przed zastosowaniem (patrz punkt 6.6 ChPL).

Rozcieńczony roztwór należy podawać wyłącznie w infuzji dożylniej (patrz niżej).

Podczas podawania należy unikać wszelkich urządzeń zawierających aluminium (zestawy do infuzji dożylniej, igły, cewniki, strzykawki), które mogłyby mieć kontakt z cisplatyną (patrz punkty 4.4 i 6.2 ChPL).

Dorośli i dzieci

Dawki cisplatyny zależą od choroby podstawowej, oczekiwanej reakcji oraz od tego, czy cisplatyna zastosowana będzie w monoterapii, czy będzie składnikiem chemioterapii skojarzonej. Poniższe przykłady dawkowania dotyczą stosowania u dorosłych i u dzieci.

W monoterapii zalecane są następujące dwa schematy dawkowania:

- pojedyncza dawka od 80 do 100 mg/m² pc., podawana co 3 do 4 tygodni;
- dawka 20 mg/m² pc. na dobę przez 5 kolejnych dni co 3 do 4 tygodni.

Jeśli cisplatyna stosowana jest w chemioterapii skojarzonej, dawkę cisplatyny należy zmniejszyć. Dawka wynosi zazwyczaj co najmniej 20 mg/m² pc., co 3 do 4 tygodni.

Przed rozpoczęciem kolejnego cyklu leczenia należy zapoznać się z ostrzeżeniami i środkami ostrożności wymienionymi w punkcie 4.4 ChPL.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub zahamowaną czynnością szpiku kostnego dawkę należy odpowiednio zmniejszyć.

Roztwór cisplatyny przygotowany zgodnie z instrukcją (patrz punkt 6.6 ChPL) należy podawać w infuzji dożylniej przez 6 do 8 godzin.

Konieczne jest utrzymywanie odpowiedniego nawodnienia pacjenta w okresie od 2 do 12 godzin przed podaniem i przez co najmniej 6 godzin po podaniu cisplatyny. Nawodnienie jest niezbędne w celu wywołania wystarczającej diurezy w czasie i po zastosowaniu cisplatyny. Można to uzyskać, podając w infuzji dożylniej jeden z poniższych roztworów:

- 0,9% roztwór chlorku sodu,
- 0,9% roztwór chlorku sodu z 5% roztworem glukozy (1:1).

Nawodnienie przed zastosowaniem cisplatyny: infuzja dożylna podawana z szybkością 100 do 200 ml/godzinę przez 6 do 12 godzin.

Nawodnienie po zakończeniu podawania cisplatyny: infuzja dożylna następnych 2 litrów podawana z szybkością 100 do 200 ml/godzinę przez 6 do 12 godzin.

Jeśli wydalanie moczu po nawodnieniu jest mniejsze niż 100 do 200 ml/godzinę, konieczne może być zastosowanie wymuszonej diurezy. Wymuszoną diurezę można wywołać przez dożylne podanie 37,5 g mannitolu w postaci 10% roztworu (375 ml 10% roztworu mannitolu) lub przez podanie leku moczopędnego, jeśli czynność nerek jest prawidłowa. Podanie mannitolu lub leku moczopędnego konieczne jest również wtedy, gdy podawana dawka cisplatyny jest większa niż 60 mg/m² pc.

W celu zapewnienia wydalania odpowiednich ilości moczu pacjent powinien wypijać duże ilości płynów w czasie 24 godzin po zakończeniu infuzji cisplatyny.

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.

Padcev® (enfortumab wedotyny)

w skojarzeniu z pembrolizumabem, w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami

Charakterystyka produktu leczniczego – Cisplatin-Ebewe (cisplatyna).

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- 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 (patrz punkt 4.6 ChPL).
- Przeciwwskazane jest jednoczesne szczepienie przeciw żółtej febrze.
- Przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie z fenytoiną stosowaną profilaktycznie (patrz punkt 4.5 ChPL).

Cisplatyna reaguje z metalicznym glinem, w wyniku czego powstaje czarny osad platyny. Dlatego należy unikać wszelkich urządzeń zawierających aluminium (zestawy do infuzji dożylnych, igły, cewniki, strzykawki), które mogłyby mieć kontakt z cisplatyną.

Właściwe monitorowanie stanu pacjenta, leczenie choroby i postępowanie w razie powikłań możliwe jest tylko wtedy, gdy ustalone zostało odpowiednie rozpoznanie i dostępne są określone warunki leczenia.

Przed rozpoczęciem leczenia cisplatyną, w trakcie jego trwania i po zakończeniu konieczne jest skontrolowanie:

- czynności nerek;
- czynności wątroby;
- czynności krwiotwórczej (liczby krwinek czerwonych i białych oraz płytek krwi);
- stężenia elektrolitów w surowicy (wapnia, sodu, potasu, magnezu);

Badania te trzeba powtarzać co tydzień przez cały okres leczenia cisplatyną. Cisplatynę można podać powtórnie po osiągnięciu prawidłowych wartości:

- stężenia kreatyniny w surowicy ($\leq 130 \mu\text{mol/l}$, co odpowiada $1,5 \text{ mg/dl}$);
- stężenia mocznika w surowicy ($4000 \mu\text{l}$ [$>4,0 \times 10^9 /\text{l}$]);
- liczby płytek krwi ($>100\,000/\mu\text{l}$ [$100 \times 10^9 /\text{l}$]);
- prawidłowego audiogramu.

Dowiedziano, że cisplatyna ma kumulujące się wraz z dawką działanie ototoksyczne, nefrotoksyczne i neurotoksyczne. Toksyczne działanie cisplatyny mogą nasilać jednocześnie stosowane inne produkty lecznicze o szkodliwym działaniu na wymienione narządy i układy.

Działanie nefrotoksyczne

Cisplatyna powoduje ciężkie, kumulacyjne działanie nefrotoksyczne, które mogą nasilić antybiotyki aminoglikozydowe. Nefrotoksyczne działanie cisplatyny można zminimalizować zapewniając wydalanie moczu w ilości co najmniej 100 ml na godzinę. Odpowiednią diurezę można uzyskać przez właściwe nawodnienie pacjenta przed podaniem cisplatyny (podanie dożylne 2 litrów odpowiedniego płynu) i po zakończeniu infuzji cisplatyny (zaleca się podanie w ciągu doby płynu w ilości $2500 \text{ ml/m}^2 \text{ pc.}$). Jeśli znaczące nawodnienie nie wystarcza do utrzymania odpowiedniego wydalania moczu, można zastosować diurezę osmotyczną (np. podać mannitol).

Charakterystyka produktu leczniczego – Cisplatin-Ebewe (cisplatyna).

Neuropatie

Opisywano przypadki ciężkich neuropatii. Neuropatie mogą być nieodwracalne i mogą objawiać się parestezją, zniesieniem odruchów i utratą czucia głębokiego oraz drżeniem. Notowano również zaburzenia funkcji motorycznych. Należy regularnie przeprowadzać badanie neurologiczne. Szczególnej ostrożności wymagają pacjenci z neuropatią obwodową niewywołaną cisplatyną oraz chorzy z ostrym zakażeniem bakteryjnym lub wirusowym.

Działanie ototoksyczne

U około 31% pacjentów otrzymujących cisplatynę w pojedynczej dawce 50 mg/m² pc. obserwowano działanie ototoksyczne, objawiające się szumem w uszach i (lub) utratą słuchu w zakresie dźwięków o wysokiej częstotliwości (od 4000 do 8000 Hz). Sporadycznie może występować osłabiona zdolność słyszenia mowy. Działanie ototoksyczne może być silniejsze u dzieci leczonych cisplatyną. Utrata słuchu może być jednostronna lub obustronna; występuje częściej i z większym nasileniem po wielokrotnym dawkowaniu. Jednak głuchotę odnotowuje się rzadko po podaniu początkowej dawki cisplatyny. Ototoksyczność może być nasiloną przez napromienianie czaszki zastosowane przed lub w trakcie podawania cisplatyny i może mieć związek z maksymalnym stężeniem cisplatyny w osoczu. Nie wiadomo, czy ototoksyczne działanie cisplatyny jest odwracalne. Przed rozpoczęciem stosowania cisplatyny i przed każdym kolejnym cyklem leczenia należy wykonać badanie audiometryczne. Notowano również toksyczność dla narządu przedsionkowego (patrz punkt 4.8 ChPL).

Nadwrażliwość

Podobnie jak podczas stosowania innych produktów leczniczych zawierających związki platyny, możliwe jest wystąpienie reakcji nadwrażliwości, w większości przypadków podczas perfuzji. Konieczne jest wtedy przerwanie infuzji i zastosowanie odpowiedniego leczenia objawowego. Podczas stosowania wszystkich związków platyny notowano reakcje krzyżowe, czasami zakończone zgonem (patrz punkty 4.3 i 4.8 ChPL).

Czynność wątroby i parametry hematologiczne

Należy regularnie kontrolować parametry hematologiczne i wartości wskaźników czynności wątroby.

Możliwe działanie rakotwórcze

W rzadkich przypadkach wystąpienie ostrej białaczki u ludzi zbiegało się ze stosowaniem cisplatyny, co na ogół wiązało się z zastosowaniem innych środków wywołujących białaczkę.

Reakcje w miejscu podania

Podczas podawania cisplatyny mogą wystąpić reakcje w miejscu infuzji. Ze względu na możliwość wynaczynienia, w trakcie infuzji zaleca się uważne kontrolowanie, czy w miejscu wkłucia nie nastąpiło przesączenie leku. W przypadku wynaczynienia należy natychmiast przerwać infuzję cisplatyny. Nie należy usuwać igły. Należy usunąć z tkanki wynaczyniony roztwór cisplatyny przez aspirację i przepłukać 0,9% roztworem chlorku sodu (jeśli zastosowano roztwór cisplatyny o stężeniu większym niż zalecane), patrz punkt 6.6 ChPL.

Ostrzeżenie

Działanie toksyczne tego cytostatyku jest znacznie większe niż związane zwykle ze stosowaniem chemioterapii przeciwnowotworowej. Dowiedziono, że cisplatyna ma działanie ototoksyczne, nefrotoksyczne i neurotoksyczne o charakterze kumulacyjnym. Toksyczne działanie na nerki ma przede wszystkim charakter kumulacyjny, jest ciężkie i wymaga stosowania szczególnych środków ostrożności podczas leczenia cisplatyną (patrz punkty 4.2 i 4.8 ChPL). Po podaniu cisplatyny często występują nudności, wymioty i biegunka (patrz punkt 4.8). U większości pacjentów ustępują one po 24 godzinach, zaś lżejsze nudności i jądłowstręt mogą utrzymywać się do tygodnia po podaniu cisplatyny. Nudności i wymioty mogą być silne i wymagają odpowiedniego leczenia przeciwwymiotnego. Profilaktyczne podawanie leków przeciwwymiotnych może skutecznie złagodzić nudności i wymioty albo zapobiec ich wystąpieniu. Należy wyrównać niedobór płynów spowodowany przez wymioty i biegunkę. Należy ściśle nadzorować stan pacjenta w odniesieniu do działania ototoksycznego, zahamowania czynności szpiku kostnego i

Charakterystyka produktu leczniczego – Cisplatin-Ebewe (cisplatyna).

reakcji anafilaktycznych (patrz punkt 4.8). Wykazano mutagenne działanie cisplatyny. Może ona również zaburzać płodność. Podczas długotrwałego stosowania cisplatyny należy pamiętać o wykazanym działaniu rakotwórczym innych leków przeciwnowotworowych. Przygotowanie roztworu do podania dożylnego Podobnie, jak w przypadku innych potencjalnie toksycznych produktów leczniczych, podczas postępowania z roztworem cisplatyny zasadnicze znaczenie ma zachowanie środków ostrożności. Nieumyślny kontakt produktu leczniczego ze skórą może spowodować jej uszkodzenie. Zaleca się używanie rękawiczek ochronnych. W razie kontaktu roztworu cisplatyny ze skórą lub błonami śluzowymi zaleca się dokładne przemycie ich wodą z mydłem. Podczas przygotowywania, podawania i usuwania produktu leczniczego należy przestrzegać zasad postępowania z lekami cytostatycznymi. Przed podaniem leku pacjentowi należy sprawdzić klarowność roztworu i brak w nim stałych cząstek.

Zarówno kobiety, jak i mężczyźni leczeni cisplatyną muszą stosować skuteczną antykoncepcję, aby zapobiec ciąży w czasie leczenia cisplatyną oraz przez pewien czas po zakończeniu terapii (patrz punkt 4.6 ChPL). Jeśli kobieta lub mężczyzna planuje posiadanie dzieci po zakończeniu leczenia, lekarz zaleci konsultację genetyczną. Leczenie cisplatyną może spowodować bezpłodność, dlatego przed rozpoczęciem leczenia mężczyźni powinni uzyskać poradę dotyczącą zamrożenia nasienia.

Ten produkt leczniczy zawiera 0,154 mmol (3,54 mg) sodu w 1 ml koncentratu. Produkt leczniczy zawiera 35,4 mg sodu w fiolce 10 ml, co odpowiada 1,77% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych. Produkt leczniczy zawiera 70,8 mg sodu w fiolce 20 ml, co odpowiada 3,54% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych. Produkt leczniczy zawiera 177 mg sodu w fiolce 50 ml, co odpowiada 8,85% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych. Produkt leczniczy zawiera 354 mg sodu w fiolce 100 ml, co odpowiada 17,7% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Produkt może być rozcieńczany w 0,9% roztworze NaCl. Zawartość sodu pochodzącego z rozcieńczalnika powinna być brana pod uwagę w obliczeniu całkowitej zawartości sodu w przygotowanym rozcieńczeniu produktu. W celu uzyskania dokładnej informacji dotyczącej zawartości sodu w roztworze wykorzystanym do rozcieńczenia produktu, należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego stosowanego rozcieńczalnika.

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

Produkt Cisplatin-Ebewe może być podawany jedynie pod nadzorem specjalisty onkologa, z doświadczeniem w stosowaniu chemioterapii przeciwnowotworowej.

Tabela 24. Charakterystyka produktu leczniczego Carbomedac (karboplatyna).

Charakterystyka produktu leczniczego – Carbomedac (karboplatyna).	
Zagadnienia rejestracyjnej	medac
	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu
	Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
	Theaterstr. 6
	22880 Wedel
	Niemcy
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu
	17440
	Daty
	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 listopada 2010 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 listopada 2017 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 11 lipca 2023 r.
Grupa farmakoterapeutyczna	Związki platyny
	Kod ATC
Dostępne preparaty	L01X A02
	Carbomedac, 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol. 5 ml
	Carbomedac, 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol. 15 ml
	Carbomedac, 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol. 45 ml
	Carbomedac, 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol. 60 ml
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Carbomedac, 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol. 100 ml
	Właściwości farmakokinetyczne
	<u>Dystrybucja</u>
	Ponowne podawanie podczas czterech kolejnych dni nie powodowało kumulacji platyny w osoczu. Po trwającej jedną godzinę infuzji (20–520 mg/m ² pc.) stężenia platyny całkowitej i wolnej (ultraprzesączalnej) w osoczu zmniejszają się dwufazowo zgodnie z kinetyką reakcji pierwszego rzędu. W przypadku wolnej platyny okres półtrwania w fazie początkowej (t alfa) wynosi około 90 minut, a okres półtrwania w fazie późniejszej (t beta) około 6 godzin. Cała wolna platyna występuje w postaci karboplatyny w ciągu pierwszych 4 godzin po podaniu. Wiązanie karboplatyny z białkami osiąga około 87% w ciągu 24 godzin po podaniu, chociaż w ciągu pierwszych 4 godzin tylko do 29% dawki wiąże się z białkami.

Padcev® (enfortumab wedotyny)

w skojarzeniu z pembrolizumabem, w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami

Charakterystyka produktu leczniczego – Carbomedac (karboplatyna).

Eliminacja

Karboplatyna jest wydalana głównie z moczem, z odzyskiem około 70% podanej platyny w ciągu 24 godzin. Większość substancji jest wydalana w ciągu pierwszych 6 godzin. Około 32% podanej dawki karboplatyny jest wydalane w postaci niezmienionej. Klirens całkowity i nerkowy wolnej ultrafiltrowanej platyny koreluje ze wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego, ale nie koreluje ze wskaźnikiem wydzielania przez kanaliki nerkowe.

Zaburzenia czynności nerek

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek mogą wymagać dostosowania dawkowania ze względu na zmienioną farmakokinetykę karboplatyny.

Liniowość lub nieliniowość

Po podaniu karboplatyny u człowieka występuje liniowy związek pomiędzy dawką i stężeniem w osoczu całkowitej i wolnej ultrafiltrowanej platyny. Pole pod krzywą stężenia całkowitego platyny w osoczu, zależnego od czasu, również wykazuje związek liniowy z dawką leku w przypadku klirensu kreatyniny ≥ 60 ml/min.

Dzieci i młodzież

Informowano, że klirens karboplatyny różni się od 3 do 4 razy u pacjentów pediatrycznych. Dane literaturowe sugerują, że u dorosłych pacjentów czynność nerek może przyczyniać się do zroźnicowania klirensu karboplatyny.

Carbomedac koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi przeciwnowotworowymi produktami leczniczymi, jest wskazany w leczeniu następujących nowotworów złośliwych:

- zaawansowany rak jajnika pochodzenia nabłonkowego
 - a. leczenie pierwszego rzutu
 - b. leczenie drugiego rzutu, po niepowodzeniu leczenia innymi lekami
- drobnokomórkowy rak płuca

Dawkowanie

Zalecana dawka karboplatyny u wcześniej nieleczonych pacjentów dorosłych z prawidłową czynnością nerek wynosi $400 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, jako pojedyncza dawka podawana w infuzji dożylniej przez 15 – 60 minut. Alternatywnie, patrz wzór Calverta poniżej: Dawka (mg) = docelowa wartość AUC (mg/ml x min) x [GFR ml/min + 25]

Dawkowanie i sposób podawania

Docelowa wartość AUC	Planowana chemioterapia	Status leczenia pacjenta
5 – 7 mg/ml x min.	monoterapia karboplatyną	wcześniej nie leczony
4 – 6 mg/ml x min	monoterapia karboplatyną	wcześniej leczony
4 – 6 mg/ml x min.	karboplatyna plus wcześniej nie leczony cyklofosfamid	wcześniej nie leczony

Uwaga: Całkowita dawka karboplatyny, za pomocą wzoru Calverta, obliczona jest w mg, nie w $\text{mg/m}^2 \text{ pc.}$

Nie wolno stosować wzoru Calverta u pacjentów, którzy wcześniej leczeni byli następującymi schematami leczenia:

- mitomycyna C,

Charakterystyka produktu leczniczego – Carbomedac (karboplatyna).

- nitrozomocznik,
- leczenie skojarzone doksorubicyną/cyklofosfamidem/cisplatyną,
- leczenie skojarzone 5 lub więcej lekami,
- radioterapia ≥ 4500 radów, zogniskowana w polu o wymiarach 20 x 20 cm lub więcej niż jednym polu.

Leczenie karboplatyną należy przerwać w przypadku guza nie odpowiadającego na leczenie, progresji choroby i (lub) wystąpienia nie tolerowanych działań niepożądanych.

Leczenia nie należy powtarzać przed upływem czterech tygodni od poprzedniego kursu karboplatyny i (lub) zanim liczba neutrofilów wyniesie co najmniej 2 000 komórek/mm³, a liczba płytek krwi co najmniej 100 000 komórek/mm³ (patrz punkt 4.4 ChPL).

Zaleca się zmniejszenie początkowej dawki o 20 – 25 % w przypadku tych pacjentów, u których występują czynniki ryzyka, takie jak wcześniejsze leczenie powodujące mielosupresję (patrz również punkt 4.4 ChPL) i niski stopień stanu sprawności pacjenta (skala ECOG-Zubrod 2 – 4 lub Karnofsky'ego poniżej 80).

W celu dostosowania dawki w przyszłości, zaleca się określenie hematologicznego nadiru za pomocą cotygodniowych badań obrazu krwi podczas początkowych kursów leczenia karboplatyną.

Pacjenci w podeszłym wieku: Dostosowanie dawki na początku lub w późniejszym okresie leczenia może być konieczne w zależności od stanu fizycznego pacjenta (patrz punkt 4.4 ChPL).

Zaburzenia czynności nerek: Optymalne stosowanie karboplatyny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek wymaga odpowiedniego dostosowania dawki i częstego monitorowania zarówno nadiru hematologicznego jak i czynności nerek (patrz punkt 4.4 ChPL).

U pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 60 ml/min. istnieje zwiększone ryzyko ciężkiej mielosupresji. Częstość ciężkiej leukopenii, neutropenii lub trombocytopenii utrzymuje się na poziomie około 25% podczas stosowania następujących zaleconych dawek:

Wyjściowy klirens kreatyniny	Dawka początkowa (1. dzień)
41–59 ml/min	250 mg/m ² pc. lv.
16–40 ml/min	200 mg/m ² pc. lv.

U pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min przed rozpoczęciem leczenia karboplatyną należy przeprowadzić indywidualną ocenę stosunku korzyści do ryzyka.

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania karboplatyny we wstrzyknięciu u pacjentów z klirensiem kreatyniny 15 ml/min lub mniejszym, które pozwalałyby określić zalecone dawkowanie.

Wszystkie powyższe zalecenia dotyczące dawkowania odnoszą się do początkowego cyklu leczenia. Następne dawki należy dostosować do tolerancji leczenia przez pacjenta i do akceptowalnego poziomu mielosupresji.

Leczenie skojarzone: Optymalne stosowanie karboplatyny w skojarzeniu z innymi lekami o działaniu mielosupresyjnym wymaga dostosowania dawki zależnie od obranych zasad leczenia i schematu leczenia (patrz punkt 4.4 ChPL).

Dzieci i młodzież: Nie można podać zaleceń dawki ze względu na niewystarczające doświadczenie dotyczące stosowania karboplatyny u dzieci.

Charakterystyka produktu leczniczego – Carbomedac (karboplatyna).

Sposób podawania

Karboplatynę należy stosować wyłącznie dożylnie.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Rozcieńczanie: Produkt leczniczy należy rozcieńczyć 5% roztworem glukozy do infuzji (50 mg/ml) do stężenia w zakresie 0,4–2 mg/ml lub 0,9% roztworem chlorku sodu do infuzji (9 mg/ml) do stężenia 2 mg/ml.

Karboplatyna może wchodzić w interakcję z aluminium, tworząc czarny osad. Do przygotowania lub podania karboplatyny nie należy stosować igieł, strzykawek, cewników lub zestawów do podawania dożylnego zawierających aluminium, ponieważ może ono wejść w kontakt z karboplatyną (patrz punkt 6.2 ChPL).

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.
- Istniejące wcześniej ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min), za wyjątkiem sytuacji, w których w opinii lekarza oraz pacjenta możliwe korzyści przewyższają ryzyko (patrz punkt 4.2 ChPL).
- Ciężka mielosupresja.
- Krwawiące guzy.
- Jednoczesne przyjmowanie szczepionki przeciw żółtej febrze (patrz punkt 4.5 ChPL).
- Pacjenci z występującą w przeszłości ciężką reakcją alergiczną na inne związki zawierające platynę.
- Karmienie piersią (patrz punkt 4.6 ChPL).

Karboplatyna powinna być stosowana w wyspecjalizowanych ośrodkach wyłącznie przez lekarzy posiadających doświadczenie w stosowaniu substancji czynnych o działaniu przeciwnowotworowym. Wyposażenie diagnostyczne i terapeutyczne powinno być łatwo dostępne w celu prowadzenia terapii i leczenia ewentualnych powikłań. Należy regularnie badać morfologię krwi oraz czynność nerek i wątroby. Stosowanie produktu leczniczego należy przerwać w razie zaobserwowania nieprawidłowej depresji szpiku kostnego lub zaburzeń czynności nerek lub wątroby.

Toksyczność hematologiczna

Leukopenia, neutropenia i trombocytopenia są zaburzeniami zależnymi od dawki i ograniczającymi dawkę. W trakcie stosowania karboplatyny należy często wykonywać badanie morfologii krwi obwodowej, a w przypadku wystąpienia objawów toksycznych badania należy wykonywać do chwili ich ustąpienia. Średnio nadir występuje w 21. dniu u pacjentów przyjmujących wyłącznie karboplatynę oraz w 15. dniu u pacjentów przyjmujących karboplatynę w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami. Zasadniczo, nie należy stosować pojedynczych, okresowych cykli karboplatyny do czasu powrotu do normy liczby leukocytów, neutrofilii i płytek krwi. Nie należy wznowiać leczenia przed upływem 4 tygodni od poprzedniego cyklu karboplatyny i (lub) przed osiągnięciem liczby neutrofilii wynoszącej co najmniej 2000 komórek/mm³ i liczby płytek krwi wynoszącej co najmniej 100 000 komórek/mm³. Konieczne mogą być transfuzje i zalecane jest zmniejszenie dawki w przypadku kontynuacji leczenia.

Często występuje narastająca niedokrwistość, która bardzo rzadko wymaga transfuzji. U pacjentów leczonych karboplatyną notowano niedokrwistość hemolityczną z występowaniem polekowych przeciwciał odpornościowych. Może to prowadzić do zgonu.

Mielosupresja, a zwłaszcza trombocytopenia, pogłębia się u pacjentów wcześniej poddawanych terapii (szczególnie cisplatyną) i (lub) pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Dawki początkowe karboplatyny u tych pacjentów powinny być odpowiednio zmniejszone (patrz punkt 4.2 ChPL), a jej działanie uważnie monitorowane poprzez wykonywanie częstych badań morfologii krwi pomiędzy cyklami. Działania mielosupresyjne mogą wystąpić addytywnie do działań wywołanych

Charakterystyka produktu leczniczego – Carbomedac (karboplatyna).

przez jednoczesną chemioterapię. U pacjentów z ciężką i przewlekłą mielosupresją istnieje wysokie ryzyko wystąpienia powikłań zakaźnych, w tym zakończonych zgonem (patrz punkt 4.8 ChPL). Jeśli wystąpią jakiegokolwiek z tych zdarzeń, należy przerwać dawkowanie karboplatyny i rozważyć dostosowanie dawki lub przerwanie leczenia. Leczenie karboplatyną w skojarzeniu z innymi mielosupresyjnymi rodzajami terapii należy bardzo dokładnie zaplanować w odniesieniu do dawkowania i czasu w celu zminimalizowania działań addytywnych. Przypadki ostrej białaczki promielocytowej i zespołu mielodysplastycznego (ang. *myelodysplastic syndrome*, MDS) lub ostrej białaczki szpikowej (ang. *acute myeloid leukemia*, AML) notowano po upływie kilku lat od zakończenia leczenia karboplatyną lub innych terapii przeciwnowotworowych.

Zespół hemolityczno-mocznicowy (ang. *haemolytic-uraemic syndrome*, HUS)

Zespół hemolityczno-mocznicowy (HUS) jest zagrażającym życiu działaniem niepożądanym. Należy przerwać stosowanie karboplatyny w przypadku wystąpienia pierwszych oznak mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej, takich jak gwałtowny spadek stężenia hemoglobiny z towarzyszącą małopłytkowością, zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy, stężenia kreatyniny w surowicy, azotu mocznikowego we krwi lub LDH. Mimo przerwania leczenia niewydolność nerek może być nieodwracalna i może być konieczna dializa.

Reakcje alergiczne

Podobnie jak w przypadku innych substancji czynnych zawierających platynę najczęściej w czasie infuzji mogą wystąpić reakcje alergiczne wymagające przerwania podawania produktu leczniczego i zastosowania właściwego leczenia objawowego. Istnieją doniesienia o występowaniu reakcji krzyżowych, czasami o skutku śmiertelnym, dotyczące wszystkich związków platyny (patrz punkt 4.3 i punkt 4.8 ChPL). Notowano przypadki reakcji nadwrażliwości, prowadzące do zespołu Kounisa (ostrego skurczu tętnic wieńcowych w przebiegu reakcji alergicznej, co może spowodować zawał mięśnia sercowego, patrz punkt 4.8 ChPL).

Nefrotoksyczność

Częstość występowania i ciężkość nefrotoksyczności może zwiększyć się u pacjentów, u których występowało zaburzenie czynności nerek przed leczeniem karboplatyną. Nie jest jasne, czy odpowiedni schemat nawadniania mógłby przewyższyć takie działanie, ale w przypadku umiarkowanych zmian w badaniach czynnościowych nerek konieczne jest zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia. Wpływ karboplatyny na układ krwiotwórczy u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek jest silniejszy i trwa dłużej niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. W tej grupie ryzyka leczenie karboplatyną należy prowadzić bardzo ostrożnie (patrz punkt 4.2 ChPL).

Neurotoksyczność

Chociaż obwodowe objawy neurotoksyczne zwykle występują często, mają łagodny przebieg i są ograniczone do parestezji i osłabienia głębokich odruchów ścięgniastych, ich częstotliwość jednak wzrasta u pacjentów w wieku powyżej 65 lat i (lub) pacjentów uprzednio leczonych cisplatyną. Należy kontrolować i wykonywać badania neurologiczne w regularnych odstępach czasu.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek po zastosowaniu karboplatyny w dawkach większych niż zalecane obserwowano zaburzenia widzenia, łącznie z utratą wzroku. Wydaje się że zdolność widzenia powraca całkowicie lub w znacznym stopniu w trakcie tygodni następujących po zaprzestaniu stosowania większych niż zalecane dawek.

Wpływ na przewód pokarmowy

Karboplatyna wywołuje wymioty. Częstość występowania i nasilenie wymiotów można zmniejszyć poprzez premedykację z zastosowaniem leków przeciwwymiotnych lub podanie karboplatyny w ciągłej infuzji trwającej 24 godziny bądź podawanie poprzez infuzję w dawkach podzielonych przez 5 kolejnych dni zamiast pojedynczej dawki. Selektywne inhibitory receptora serotoninergicznego typu 3 (5-HT₃) (np. ondansetron) lub podstawione benzamidy (np. metoklopramid)

Charakterystyka produktu leczniczego – Carbomedac (karboplatyna).

mogą być szczególnie skutecznymi lekami przeciwwymiotnymi, a u pacjentów z wymiotami opornymi na leczenie lub z wymiotami o ciężkim przebiegu można rozważyć terapię skojarzoną

Zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (ang. *reversible posterior leukoencephalopathy syndrome*, RPLS)

U pacjentów otrzymujących karboplatynę w chemioterapii skojarzonej zgłaszano przypadki zespołu odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS). RPLS jest rzadką, odwracalną po przerwaniu leczenia, szybko rozwijającą się chorobą neurologiczną, której objawem mogą być napady padaczkowe, nadciśnienie, bóle głowy, splątanie, utrata wzroku i inne zaburzenia widzenia oraz zaburzenia neurologiczne (patrz punkt 4.8 ChPL). Rozpoznanie RPLS opiera się na potwierdzeniu przy pomocy obrazowania mózgu, najlepiej przez NMR (obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego).

Choroba zarostowa żył wątrobowych

Odnotowano przypadki choroby zarostowej żył wątrobowych (zespołu niedrożności zatokowej wątroby), przy czym niektóre z nich były śmiertelne. Zaleca się obserwowanie, czy u pacjentów nie występują objawy przedmiotowe lub podmiotowe zaburzeń czynności wątroby lub nadciśnienia wrotnego, nie wynikające z oczywisty sposób z przerzutów do wątroby.

Zespół rozpadu guza (ang. *tumour lysis syndrome*, TLS)

W obserwacjach po wprowadzeniu leku do obrotu notowano przypadki zespołu rozpadu guza (ang. *tumour lysis syndrome*, TLS) u pacjentów po zastosowaniu karboplatyny w monoterapii lub w połączeniu z innymi chemioterapeutykami. Pacjentów w grupie wysokiego ryzyka TLS, np. pacjentów ze zwiększoną proliferacją guza i wysoką podatnością na działanie środków cytotoksycznych, należy dokładnie obserwować oraz zastosować odpowiednie środki ostrożności.

Dawkowanie karboplatyny

W niektórych podgrupach pacjentów (np. w wieku 40-59 lat, BMI 20-25) występuje szczególne ryzyko podania zbyt małej dawki, jeśli wartości szacunkowe GFR obliczane są za pomocą wzoru Cockrofta Gaulta. Ze względu na fakt, że dokładne oszacowanie wartości GFR ma kluczowe znaczenie przy leczeniu mającym na celu wyeliminowanie choroby, w takich wypadkach oznaczanie GFR powinno się odbywać przy zastosowaniu standardowej metody pomiaru (inulina, ⁵¹Cr-EDTA, ^{99m}Tc-DTPA, ¹²⁵I-jotalamat lub joheksol), o ile jest to możliwe.

Osoby w podeszłym wieku

W badaniach z zastosowaniem karboplatyny w terapii skojarzonej z cyklofosfamidem wystąpienie ciężkiej trombocytopenii u pacjentów w podeszłym wieku było bardziej prawdopodobne niż u młodszych pacjentów. Z uwagi na występującą często u pacjentów w podeszłym wieku osłabioną czynność nerek należy o tym pamiętać podczas ustalania dawki (patrz punkt 4.2 ChPL).

Inne

W trakcie leczenia karboplatyną zgłaszano zaburzenia słuchu. Ototosycyzność może być bardziej uwydatniona u dzieci. U dzieci i młodzieży zgłaszano przypadki utraty słuchu o opóźnionym początku. W tej grupie pacjentów zaleca się długotrwałą następczą kontrolę audiometryczną.

Stosowanie szczepionek żywych lub żywych atenuowanych u pacjentów pozbawionych ochrony immunologicznej przez chemioterapeutyki, w tym karboplatynę, może skutkować powstaniem ciężkich lub śmiertelnych zakażeń. Należy unikać stosowania żywych szczepionek u pacjentów przyjmujących karboplatynę. Szczepionki martwe lub inaktywowane mogą być podawane; niemniej jednak reakcja organizmu na te szczepionki może być ograniczona.

Nie badano potencjalnego działania rakotwórczego karboplatyny, jednak zgłaszano, że związki o podobnym mechanizmie działania i podobnej mutagenności są rakotwórcze.

Charakterystyka produktu leczniczego – Carbomedac (karboplatyna).	
Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	Aby zapobiec ciąży należy stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej 6 miesięcy po jego zakończeniu. Mężczyźni powinni również stosować metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej 3 miesięcy po jego zakończeniu, ponieważ chromosomy w ludzkich plemnikach mogą ulec zniszczeniu z uwagi na możliwe działanie mutagenne karboplatyny. W przypadku planowanego potomstwa, przed rozpoczęciem leczenia zaleca się konsultację w sprawie przechowywania nasienia. Kobiety w ciąży powinny unikać kontaktu z karboplatyną. Dzieci i młodzież Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności u dzieci.

10.5 Leki refundowane w Polsce w leczeniu nowotworu złośliwego pęcherza moczowego

Tabela 25. Leki refundowane w Polsce w leczeniu nowotworu złośliwego pęcherza moczowego w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)” (załącznik B.141.FM do MZ 18/12/2024).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Avelumabum	Bavencio, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	04054839462153	1223.0, Awelumab	3260,00	3520,80	3732,05	3732,05	<1>B.117.; <2>B.141.FM	bezpłatny	0
Enfortumabum vedotini	Padcev, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 20 mg	1 fiol.	05909991487430	1291.0, Enfortumab wedotyny	2813,00	3038,04	3220,32	3220,32	B.141.FM.	bezpłatny	0
Enfortumabum vedotini	Padcev, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 30 mg	1 fiol.	05909991487447	1291.0, Enfortumab wedotyny	4219,50	4557,06	4830,48	4830,48	B.141.FM.	bezpłatny	0

Padcev® (enfortumab wedotyny)

w skojarzeniu z pembrolizumabem, w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Nivolumabum	Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991220518	1144.0, Niwolumab	5915,61	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.	bezpłatny	0
Nivolumabum	Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	05909991220501	1144.0, Niwolumab	2366,24	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.	bezpłatny	0

Tabela 26. Leki refundowane w Polsce w leczeniu nowotworu złośliwego pęcherza moczowego w ramach katalogu chemioterapii (MZ 18/12/2024).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	05909990816194	1005.0, Carboplatinum	238,00	257,04	272,46	272,46	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990816163	1005.0, Carboplatinum	37,00	39,96	42,36	42,36	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990816170	1005.0, Carboplatinum	94,50	102,06	108,18	108,18	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990816156	1005.0, Carboplatinum	16,90	18,25	19,34	15,07	C.6.	bezpłatny	0

Padcev® (enfortumab wedotyny)

w skojarzeniu z pembrolizumabem, w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie łącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990816187	1005.0, Carboplatinum	158,00	170,64	180,88	180,88	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909990450015	1005.0, Carboplatinum	22,80	24,62	26,10	15,07	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990450022	1005.0, Carboplatinum	42,00	45,36	48,08	45,22	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990450039	1005.0, Carboplatinum	128,50	138,78	147,11	135,66	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990662753	1005.0, Carboplatinum	171,00	184,68	195,76	180,88	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	05909990776733	1005.0, Carboplatinum	42,00	45,36	48,08	45,22	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	05909990776740	1005.0, Carboplatinum	128,50	138,78	147,11	135,66	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990776726	1005.0, Carboplatinum	22,50	24,30	25,76	15,07	C.6.	bezpłatny	0

Padcev® (enfortumab wedotyny)

w skojarzeniu z pembrolizumabem, w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	05909990851058	1005.0, Carboplatinum	171,00	184,68	195,76	180,88	C.6.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	05909990958535	1008.0, Cisplatinum	66,00	71,28	75,56	75,56	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990958481	1008.0, Cisplatinum	8,36	9,03	9,57	7,56	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990958504	1008.0, Cisplatinum	39,00	42,12	44,65	37,78	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990838745	1008.0, Cisplatinum	8,00	8,64	9,18	7,56	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990894772	1008.0, Cisplatinum	58,00	62,64	66,40	66,40	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990838769	1008.0, Cisplatinum	39,00	42,12	44,65	37,78	C.11.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Cyclophosphamide Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 10 ml	07622436113142	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	38,16	41,21	43,69	43,68	C.13.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Cyclophosphamide Sandoz, koncentrat do sporządzania	1 fiol. 20 ml	07622436113159	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	76,32	82,43	87,37	87,36	C.13.	bezpłatny	0

Padcev® (enfortumab wedotyny)

w skojarzeniu z pembrolizumabem, w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie łącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	roztworu do wstrzykiwań / do infuzji, 100 mg/ml										
Cyclophosphamidum	Cyclophosphamide Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 5 ml	07622436113135	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	19,08	20,61	21,84	21,84	C.13.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol.	05909990241019	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	50,89	54,96	58,26	43,68	C.13.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.	05909990240913	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	13,50	14,58	15,45	8,74	C.13.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, tabl. drażgowane, 50 mg	50 szt.	05909990240814	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	67,15	72,52	76,87	76,87	C.13.	bezpłatny	0
Dacarbazinum	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol.po 100 mg	05909991029500	1012.0, Dacarbazinum	168,00	181,44	192,33	183,16	C.16.	bezpłatny	0
Dacarbazinum	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 1000 mg	05909991029807	1012.0, Dacarbazinum	160,00	172,80	183,17	183,16	C.16.	bezpłatny	0
Dacarbazinum	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol.po 200 mg	05909991029609	1012.0, Dacarbazinum	320,00	345,60	366,34	366,32	C.16.	bezpłatny	0
Dacarbazinum	Detimedac 500 mg, proszek do	1 fiol.po 500 mg	05909991029708	1012.0, Dacarbazinum	80,00	86,40	91,58	91,58	C.16.	bezpłatny	0

Padcev® (enfortumab wedotyny)

w skojarzeniu z pembrolizumabem, w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg										
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990429011	1014.1, Doxorubicinum	8,00	8,64	9,18	6,53	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	05909990614837	1014.1, Doxorubicinum	76,00	82,08	87,00	65,25	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	05909990614844	1014.1, Doxorubicinum	152,00	164,16	174,01	130,50	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	05909990429028	1014.1, Doxorubicinum	38,00	41,04	43,50	32,63	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990851409	1014.1, Doxorubicinum	112,00	120,96	128,22	128,22	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990851386	1014.1, Doxorubicinum	9,40	10,15	10,76	6,53	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991141882	1014.1, Doxorubicinum	57,00	61,56	65,25	65,25	C.20.	bezpłatny	0

Padcev® (enfortumab wedotyny)

w skojarzeniu z pembrolizumabem, w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie łącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Doxorubicini hydrochloridum	Zolsketil pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania dyspersji do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05055565781623	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	930,00	1004,40	1064,66	1064,66	C.22.	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Caelyx pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990983018	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	1354,50	1462,86	1550,63	1064,66	C.22.	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Caelyx pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990983032	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	2325,00	2511,00	2661,66	2661,65	C.22.	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990851393	1014.1, Doxorubicinum	42,00	45,36	48,08	32,63	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Myocet liposomal, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do koncentratu do sporządzania dyspersji do infuzji, 50 mg	2 zest. po 3 fiol.	05909990213559	1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum	3315,00	3580,20	3795,01	3795,01	<1>C.21.a.; <2>C.21.b.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990776115	1016.0, Etoposidum	19,00	20,52	21,75	16,00	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	05909990776214	1016.0, Etoposidum	38,00	41,04	43,50	32,00	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do	1 fiol.po 20 ml	05909990776313	1016.0, Etoposidum	76,00	82,08	87,00	63,99	C.24.	bezpłatny	0

Padcev® (enfortumab wedotyny)

w skojarzeniu z pembrolizumabem, w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie łącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg										
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 2,5 ml	05909990776016	1016.0, Etoposidum	11,40	12,31	13,05	8,00	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991233297	1016.0, Etoposidum	27,90	30,13	31,94	31,94	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909991233303	1016.0, Etoposidum	55,90	60,37	63,99	63,99	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909991198121	1016.0, Etoposidum	19,00	20,52	21,75	16,00	C.24.	bezpłatny	0
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990976089	1020.0, Gemcitabinum	75,00	81,00	85,86	85,86	C.28.	bezpłatny	0
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990976072	1020.0, Gemcitabinum	16,50	17,82	18,89	18,89	C.28.	bezpłatny	0
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990976102	1020.0, Gemcitabinum	150,00	162,00	171,72	171,72	C.28.	bezpłatny	0
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania	1 fiol.po 25 ml	05909990871032	1020.0, Gemcitabinum	95,00	102,60	108,76	94,45	C.28.	bezpłatny	0

Padcev® (enfortumab wedotyny)

w skojarzeniu z pembrolizumabem, w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie łącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Gemcitabinum	roztworu do infuzji, 40 mg/ml Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990870998	1020.0, Gemcitabinum	25,00	27,00	28,62	18,89	C.28.	bezpłatny	0
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990871049	1020.0, Gemcitabinum	190,00	205,20	217,51	188,90	C.28.	bezpłatny	0
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	05909990241118	1023.0, Ifosfamidum	111,50	120,42	127,65	115,34	C.31.	bezpłatny	0
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	05909990241217	1023.0, Ifosfamidum	201,50	217,62	230,68	230,68	C.31.	bezpłatny	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05055565731345	1025.0, Irinotecanum	150,00	162,00	171,72	145,39	C.35.	bezpłatny	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05055565731321	1025.0, Irinotecanum	20,00	21,60	22,90	19,39	C.35.	bezpłatny	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05055565731352	1025.0, Irinotecanum	250,00	270,00	286,20	242,32	C.35.	bezpłatny	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05055565731338	1025.0, Irinotecanum	50,00	54,00	57,24	48,46	C.35.	bezpłatny	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Kabi, koncentrat do	1 fiol.po 15 ml	05909990796946	1025.0, Irinotecanum	127,00	137,16	145,39	145,39	C.35.	bezpłatny	0

Padcev® (enfortumab wedotyny)

w skojarzeniu z pembrolizumabem, w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie łącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml										
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990726943	1025.0, Irinotecanum	18,80	20,30	21,52	19,39	C.35.	bezpłatny	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990796953	1025.0, Irinotecanum	200,00	216,00	228,96	228,96	C.35.	bezpłatny	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990726950	1025.0, Irinotecanum	41,50	44,82	47,51	47,51	C.35.	bezpłatny	0
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990333936	1028.2, Methotrexatum inj.	350,00	378,00	400,68	300,51	C.41.	bezpłatny	0
Methotrexatum	Metotreksat Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991333447	1028.2, Methotrexatum inj.	262,50	283,50	300,51	300,51	C.41.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 16,7 ml	05909990874361	1032.0, Paclitaxelum	46,70	50,44	53,46	53,46	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990874385	1032.0, Paclitaxelum	62,00	66,96	70,98	70,98	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990874347	1032.0, Paclitaxelum	23,00	24,84	26,33	20,61	C.47.	bezpłatny	0

Padcev® (enfortumab wedotyny)

w skojarzeniu z pembrolizumabem, w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie łącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990874408	1032.0, Paclitaxelum	123,50	133,38	141,38	141,38	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 16,7 ml	05909990018390	1032.0, Paclitaxelum	100,00	108,00	114,48	68,69	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990018406	1032.0, Paclitaxelum	135,00	145,80	154,55	103,04	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990018383	1032.0, Paclitaxelum	30,00	32,40	34,34	20,61	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990018420	1032.0, Paclitaxelum	300,00	324,00	343,44	206,07	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	05909990840274	1032.0, Paclitaxelum	60,00	64,80	68,69	68,69	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	05909990840267	1032.0, Paclitaxelum	23,50	25,38	26,90	20,61	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990840281	1032.0, Paclitaxelum	135,00	145,80	154,55	154,55	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do	1 fiol.po 100 ml	05909991037093	1032.0, Paclitaxelum	240,00	259,20	274,75	274,75	C.47.	bezpłatny	0

Padcev® (enfortumab wedotyny)

w skojarzeniu z pembrolizumabem, w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml										
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909991037086	1032.0, Paclitaxelum	67,50	72,90	77,27	77,27	C.47.	bezpłatny	0
Temozolomidum	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 100 mg	5 szt.	05055565719350	1080.0, Temozolomidum	200,00	216,00	228,96	228,96	C.64.	bezpłatny	0
Temozolomidum	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 140 mg	5 szt.	05055565719367	1080.0, Temozolomidum	300,00	324,00	343,44	343,44	C.64.	bezpłatny	0
Temozolomidum	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 180 mg	5 szt.	05055565719374	1080.0, Temozolomidum	400,00	432,00	457,92	457,92	C.64.	bezpłatny	0
Temozolomidum	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 20 mg	5 szt.	05055565719343	1080.0, Temozolomidum	40,00	43,20	45,79	45,79	C.64.	bezpłatny	0
Temozolomidum	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 250 mg	5 szt.	05055565719381	1080.0, Temozolomidum	550,00	594,00	629,64	629,64	C.64.	bezpłatny	0
Temozolomidum	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 5 mg	5 szt.	05055565719336	1080.0, Temozolomidum	10,00	10,80	11,45	11,45	C.64.	bezpłatny	0
Temozolomidum	Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 100 mg	5 szt.	05909991438449	1080.0, Temozolomidum	200,00	216,00	228,96	228,96	C.64.	bezpłatny	0
Temozolomidum	Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 140 mg	5 szt.	05909991438456	1080.0, Temozolomidum	285,00	307,80	326,27	326,27	C.64.	bezpłatny	0
Temozolomidum	Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 180 mg	5 szt.	05909991438463	1080.0, Temozolomidum	360,00	388,80	412,13	412,13	C.64.	bezpłatny	0

Padcev® (enfortumab wedotyny)

w skojarzeniu z pembrolizumabem, w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Temozolomidum	Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 20 mg	5 szt.	05909991438432	1080.0, Temozolomidum	40,00	43,20	45,79	45,79	C.64.	bezpłatny	0
Temozolomidum	Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 250 mg	5 szt.	05909991438470	1080.0, Temozolomidum	500,00	540,00	572,40	572,40	C.64.	bezpłatny	0
Temozolomidum	Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 5 mg	5 szt.	05909991438401	1080.0, Temozolomidum	10,00	10,80	11,45	11,45	C.64.	bezpłatny	0
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990669493	1041.0, Vincristinum	33,23	35,89	38,04	38,04	C.61.	bezpłatny	0
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990669523	1041.0, Vincristinum	133,64	144,33	152,99	152,99	C.61.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 szt.	05909990945016	1042.2, Vinorelbinum p.o.	156,81	169,35	179,52	133,25	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 szt.	05909990945115	1042.2, Vinorelbinum p.o.	235,21	254,03	269,27	199,88	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 1 ml	05909990573325	1042.1, Vinorelbinum inj	200,00	216,00	228,96	228,96	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 5 ml	05909990573349	1042.1, Vinorelbinum inj	1000,00	1080,00	1144,80	1144,80	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	05909990668045	1042.1, Vinorelbinum inj	30,00	32,40	34,34	22,90	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	05909990668052	1042.1, Vinorelbinum inj	150,00	162,00	171,72	114,50	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Vinorelbine Accord, koncentrat do	1 fiol. 1 ml	05909991314439	1042.1, Vinorelbinum inj	20,00	21,60	22,90	22,90	C.63.	bezpłatny	0

Padcev® (enfortumab wedotyny)

w skojarzeniu z pembrolizumabem, w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie łącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml										
Vinorelbinum	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909991314446	1042.1, Vinorelbinum inj	100,00	108,00	114,48	114,48	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	05909991402365	1042.2, Vinorelbinum p.o.	116,40	125,71	133,25	133,25	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	05909991402389	1042.2, Vinorelbinum p.o.	174,60	188,57	199,89	199,88	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 80 mg	1 kaps.	05909991402402	1042.2, Vinorelbinum p.o.	465,60	502,85	533,02	533,00	C.63.	bezpłatny	0

Padcev® (enfortumab wedyotyny)

w skojarzeniu z pembrolizumabem, w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami

10.6 Aktualnie obowiązujący program lekowy

Tabela 27. Aktualnie obowiązujący program lekowy „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)” (załącznik B.141.FM do MZ 18/12/2024).

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO 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>; 3) <i>enfortumab wedotyny</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 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. Enfortumab wedotyny 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. Dawkowanie 1) Dawka <i>awelumabu</i>: 800 mg co 2 tygodnie; 2) Dawka <i>niwolumabu</i>: 240 mg co 2 tygodnie lub 480 mg co 4 tygodnie; 3) Dawka <i>enfortumabu wedotyny</i>: 1,25 mg/kg mc. (maksymalnie do 125 mg u pacjentów o masie ciała ≥ 100 kg). Lek należy podawać we wlewie dożylnym w 1., 8. i 15. dniu 28-dniowego cyklu. Sposób podawania oraz ewentualne czasowe wstrzymania leczenia, prowadzone zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu Leczniczego (ChPL). Dopuszczalne jest zmniejszenie wymienionych poniżej dawek zgodnie z aktualnymi ChPL poszczególnych leków.	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>; 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 <i>awelumabem</i> i <i>niwolumabem</i>; 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 klatki piersiowej i jamy brzusznej; 15) TK miednicy w przypadku terapii <i>niwolumabem</i> i

Padcev® (enfortumab wedotyny)

w skojarzeniu z pembrolizumabem, w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
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). 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 według kryteriów klasyfikacji RECIST 1.1 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		<i>enfortumabem wedotyny;</i> 16) RTG klatki piersiowej – wyłącznie w przypadkach możliwości przeprowadzenia pomiaru zmian chorobowych oraz oceny odpowiedzi na leczenie; 17) 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); 18) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych; 19) elektrokardiogram (EKG); 20) pomiar ciśnienia tętniczego. Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kryteriów RECIST 1.1. 2. Monitorowanie leczenia 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenie stężenia hemoglobiny; 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

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
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.		częściej w zależności od wskazań klinicznych). 3. Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia 1) TK lub MR odpowiedniego obszaru; 2) RTG klatki piersiowej – jeżeli nie jest wykonywane badanie TK; 3) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych.
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</i> z <i>gemcytabiną</i> lub <i>karboplatyny</i> z <i>gemcytabiną</i>); 3) zachowanie okresu bez leczenia wynoszącego od 4 do 10 tygodni od ostatniego podania chemioterapii paliatywnej; 4) nieobecność ostrych stanów zapalnych wątroby; 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		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 choroby. Wykonane badania obrazowe muszą umożliwić obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie. Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzana zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. 3.1. Wskaźniki efektywności terapii mierzone dla <i>awelumabu</i> oraz <i>niwolumabu</i>: 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</i>;

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
rozpoczęciem leczenia (kortykosteroidy wziewne są dozwolone).		4) jakość życia oceniana na podstawie kwestionariusza EQ-5D-3L;
		5) zdarzenia niepożądane.
1.2.2. Niwolumabem		
1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie raka urotelialnego (lub o mieszanej histopatologii z dominacją komponenty urotelialnej) naciekającego błonę mięśniową, bez obecności przerzutów odległych; 2) przeprowadzenie radykalnej cystektomii z cechą R0 w okresie do 120 dni przed włączeniem do leczenia (dotyczy jedynie raka urotelialnego pęcherza moczowego i moczowodu); 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, 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>cisplatinie</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,		3.2. Wskaźniki efektywności terapii mierzone dla <i>enfortumabu wedotyny</i>: 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 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)

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
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 $\geq 1\%$.		- 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).
1.2.3. Enfortumabem wedotyny		4. Monitorowanie programu
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).		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;
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 rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji uwzględnione w punkcie 1 oraz nie spełniali kryteriów uwzględnionych w punkcie 3.		przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ).
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 <i>niwolumabem</i> leczenie trwa maksymalnie 12 miesięcy, możliwe jest okresowe przerwanie leczenia w przypadkach wystąpienia działań niepożądanych lub z innych		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

powodów. Maksymalny okres opóźnienia podania kolejnego kursu leczenia może wynosić 8 tygodni.

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 *awelumabem* lub *enfortumabem wedotyny*;
- 2) nawrót choroby- dotyczy terapii *niwolumabem*;
- 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;

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.

10.7 Wnioskowany program lekowy

Tabela 28. Wnioskowany program lekowy „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)”.

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO 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>; 3) <i>enfortumab wedotyny</i>; 4) <i>enfortumab wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem</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 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. Enfortumab wedotyny 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). Enfortumab wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem stosowany jest w pierwszej linii leczenia raka urotelialnego	1. Dawkowanie 1) Dawka <i>awelumabu</i>: 800 mg co 2 tygodnie; 2) Dawka <i>niwolumabu</i>: 240 mg co 2 tygodnie lub 480 mg co 4 tygodnie; 3) Dawka <i>enfortumabu wedotyny</i> w monoterapii: 1,25 mg/kg mc. (maksymalnie do 125 mg u pacjentów o masie ciała ≥ 100 kg). Lek należy podawać we wlewie dożylnym w 1., 8. i 15. dniu 28-dniowego cyklu. 4) Dawkowanie <i>enfortumabu wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem</i>: a) dawka <i>enfortumabu wedotyny</i>: 1,25 mg/kg mc. (maksymalnie do 125 mg u pacjentów o masie ciała ≥ 100 kg). Lek należy podawać we wlewie dożylnym w 1.i 8. dniu 21-dniowego cyklu; b) dawka <i>pembrolizumabu</i>: 200 mg co 3 tygodnie albo 400 mg co 6 tygodni. Sposób podawania oraz ewentualne czasowe wstrzymania leczenia, prowadzone zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu Leczniczego (ChPL). Dopuszczalne jest zmniejszenie wymienionych poniżej dawek zgodnie z aktualnymi ChPL poszczególnych leków.	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>; 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 <i>awelumabem</i>, <i>niwolumabem</i> oraz <i>enfortumabem wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem</i>; 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 klatki piersiowej i jamy brzusznej; 15) TK miednicy w przypadku terapii <i>niwolumabem</i>, <i>enfortumabem wedotyny</i> w monoterapii i <i>enfortumabem wedotyny</i> w skojarzeniu z <i>pembrolizumabem</i> 16) RTG klatki piersiowej – wyłącznie w przypadkach możliwości przeprowadzenia pomiaru zmian chorobowych

Padcev® (enfortumab wedotyny)

w skojarzeniu z pembrolizumabem, w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia. 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). 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 według kryteriów klasyfikacji RECIST 1.1 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		oraz oceny odpowiedzi na leczenie; 17) 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); 18) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych; 19) elektrokardiogram (EKG); 20) pomiar ciśnienia tętniczego. Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kryteriów RECIST 1.1. 2. Monitorowanie leczenia 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenie stężenia hemoglobiny; 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. Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia 1) TK lub MR odpowiedniego obszaru; 2) RTG klatki piersiowej – jeżeli nie jest wykonywane badanie TK;

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
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; 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, tarczycy, 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		3) 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 choroby. Wykonane badania obrazowe muszą umożliwić obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie. Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzana zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. 4.1. Wskaźniki efektywności terapii mierzone dla <i>awelumabu</i>, <i>niwolumabu</i> oraz <i>enfortumabu wedotyny</i> w skojarzeniu z <i>pembrolizumabem</i>: 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> oraz <i>enfortumabem wedotyny</i> w skojarzeniu z <i>pembrolizumabem</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</i>; 4) jakość życia oceniana na podstawie kwestionariusza EQ-5D-3L; 5) zdarzenia niepożądane. 4.2. Wskaźniki efektywności terapii mierzone dla <i>enfortumabu wedotyny</i>: 1) śmiertelność – przeżycie całkowite (OS) tj. czas od daty

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
rozpoczęciem leczenia (kortykosteroidy wziewne są dozwolone). 1.2.2. Niwolumabem 1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie raka urotelialnego (lub o mieszanej histopatologii z dominacją komponenty urotelialnej) naciekającego błonę mięśniową, bez obecności przerzutów odległych; 2) przeprowadzenie radykalnej cystektomii z cechą R0 w okresie do 120 dni przed włączeniem do leczenia (dotyczy jedynie raka urotelialnego pęcherza moczowego i moczowodu); 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, tarczycy, 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>cisplatinie</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		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 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). 5. Monitorowanie programu 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
przypadku pacjentów po zastosowaniu neoadjuwantowej chemioterapii opartej na platynie; 8) potwierdzenie poziomu ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych $\geq 1\%$. 1.2.3. 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) 1.2.4. Enfortumabem wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem 1) rak w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia; 2) brak wcześniejszego leczenia systemowego raka urotelialnego w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia; 3) wcześniejsze niestosowanie immunoterapii adiuwantowej inhibitorem PD-1 lub PD-L1 (nie dotyczy chorych z nawrotem nowotworu po okresie dłuższym niż 12 miesięcy od zakończenia adiuwantowej immunoterapii). 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 rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji		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 NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ).

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

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 *niwolumabem* 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.

3. Kryteria wyłączenia z programu

- 9) 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* oraz *enfortumabem wedotyny* stosowanym w monoterapii lub *skojarzeniu z pembrolizumabem*;
- 10) nawrót choroby- dotyczy terapii *niwolumabem*;
- 11) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;
- 12) obniżenie sprawności do stopnia 2-4 według skali ECOG;
- 13) wystąpienie objawów nadwrażliwości na lek, białko mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą uniemożliwiające kontynuację leczenia;
- 14) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;
- 15) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według

Padcev® (enfortumab wedotyny)

w skojarzeniu z pembrolizumabem, w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
oceny lekarza; 16) okres ciąży lub karmienia piersią; 17) 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.		

10.8 Wkład autorów w opracowanie raportu

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

Spis Tabel

Tabela 1. Klasyfikacja TNM raka pęcherza moczowego (<i>Księżek 2022, Wysocki 2022</i>).	22
Tabela 2. Klasyfikacja klinicznego zaawansowania raka pęcherza moczowego według TNM (<i>Magi-Galluzzi 2019</i>).	24
Tabela 3. Liczba pacjentów z rozpoznaniem nowotworu złośliwego pęcherza moczowego (ICD-10 C67) w latach 2017-2021 według danych Narodowego Funduszu Zdrowia (<i>AOTMiT 169/2021</i>).	29
Tabela 4. Liczba pacjentów z rozpoznaniem urotelialnego nowotworu złośliwego pęcherza moczowego (ICD-10 C67) według opinii ekspertów klinicznych (<i>AOTMiT 169/2021</i>).	30
Tabela 5. Obciążenie chorobowe spowodowane rakiem pęcherza moczowego w Polsce w 2019 r. (<i>AOTMiT 19/2023</i>).....	31
Tabela 6. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C67 (<i>ZUS 2025</i>).	31
Tabela 7. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: C67 (<i>ZUS 2025</i>).	32
Tabela 8. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane rozpoznaniem ICD-10: C67 (<i>ZUS 2025</i>).	33
Tabela 9. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu rozpoznania nowotworu złośliwego pęcherza moczowego (ICD-10 C67) (<i>NFZ 2024</i>).	35
Tabela 10. Przegląd wytycznych klinicznych: leczenie chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego.....	44
Tabela 11. Oszacowanie aktualnej liczebności populacji docelowej dla produktu leczniczego Padcev (enfortumab wedotyny) stosowanego w skojarzeniu z lekiem Keytruda.....	56
Tabela 12. Charakterystyka produktu leczniczego Padcev (enfortumab wedotyny).....	60
Tabela 13. Charakterystyka produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab).....	67
Tabela 14. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji – enfortumab wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem.	80
Tabela 15. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla skojarzenia produktów leczniczych Padcev i Keytruda stosowanego w pierwszej linii leczenia raka urotelialnego.	82
Tabela 16. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMiT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji.....	87
Tabela 17. Kryteria PICOS.....	89
Tabela 18. Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (<i>ICD-10 2019</i>).	94
Tabela 19. Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-11 (<i>ICD-11 2024</i>).	94
Tabela 20. Klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych.	96
Tabela 21. Wskazania rejestracyjne i refundacyjne klasycznych chemioterapeutyków stosowanych w leczeniu raka urotelialnego.....	98
Tabela 22. Charakterystyka produktu leczniczego Gemcitabinum Accord (gemcytabina).	100

Tabela 23. Charakterystyka produktu leczniczego Cisplatin-Ebewe (cisplatyna).....	107
Tabela 24. Charakterystyka produktu leczniczego Carbomedac (karboplatyna).....	113
Tabela 25. Leki refundowane w Polsce w leczeniu nowotworu złośliwego pęcherza moczowego w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)” (załącznik B.141.FM do MZ 18/12/2024).	119
Tabela 26. Leki refundowane w Polsce w leczeniu nowotworu złośliwego pęcherza moczowego w ramach katalogu chemioterapii (MZ 18/12/2024).....	120
Tabela 27. Aktualnie obowiązujący program lekowy „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)” (załącznik B.141.FM do MZ 18/12/2024).	133
Tabela 28. Wnioskowany program lekowy „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)”.....	139

Spis Wykresów

Wykres 1. Zapadalność/100 000 osób na nowotwór złośliwy pęcherza moczowego w populacji krajów Unii Europejskiej (<i>GLOBOCAN 2022</i>).....	27
Wykres 2. Śmiertelność /100 000 osób z powodu nowotworu złośliwego pęcherza moczowego w populacji krajów Unii Europejskiej (<i>GLOBOCAN 2022</i>).....	27
Wykres 3. Zachorowania na nowotwór złośliwy pęcherza moczowego (ICD-10 C67) raportowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (<i>KRN 2024</i>).....	28
Wykres 4. Zgony z powodu nowotworu złośliwego pęcherza moczowego (ICD-10 C67) raportowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (<i>KRN 2024</i>).....	29

Piśmiennictwo

- AFU 2024** Roumigué M, Seisen T, Masson-Lecomte A, Prost D, Allory Y, Xylinas E, Leon P, Bajet AS, Pradère B, Marcq G, Neuzillet Y, Thibault C, Audenet F, Rouprêt M. French AFU Cancer Committee Guidelines - Update 2024-2026: Upper urinary tract urothelial cancer (UTUC). *Fr J Urol.* 2024 Nov;34(12):102722. doi: 10.1016/j.fjurol.2024.102722.
- AFU 2024a** Roumigué M, Marcq G, Neuzillet Y, Bajet AS, Allory Y, Sargos P, Leon P, Audenet F, Xylinas E, Pradère B, Prost D, Seisen T, Thibault C, Masson-Lecomte A, Rouprêt M. French AFU Cancer Committee Guidelines - Update 2024-2026: Muscle-invasive bladder cancer (MIBC). *Fr J Urol.* 2024 Nov;34(12):102741. doi: 10.1016/j.fjurol.2024.102741.
- Aly 2020** Aly A, Johnson C, Doleh Y, Chirikov V, Botteman M, Shenolikar R, Hussain A. The Real-World Lifetime Economic Burden of Urothelial Carcinoma by Stage at Diagnosis. *J Clin Pathw.* 2020 May;6(4):51-60.
- AOTMiT 089/2018** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Kompleksowa opieka onkologiczna – model organizacji diagnostyki i leczenia nowotworu złośliwego pęcherza moczowego. Opracowanie analityczne AOTMiT Nr: WS.4320.6.2020. Data ukończenia: 2 września 2020 r. Dostęp on-line pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/089/RPT/WS.4320.6.2020_RAPORT_RPM_BIP.pdf Data ostatniego dostępu: 25.03.2025 r.
- AOTMiT 111/2019** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Keytruda (pembrolizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, EAN: 5901549325126 we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego i uzgodnionego programu lekowego: "Leczenie raka urotelialnego (ICD-10: C65, C66, C67, C68)". Dostęp on-line pod adresem: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6082-111-2019-zlc> Data ostatniego dostępu: 25.03.2025 r.
- AOTMiT 14/2018** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Opdivo, niwolumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 4 ml, kod EAN: 5909991220501; Opdivo, niwolumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 10 ml, kod EAN: 5909991220518; we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego i uzgodnionego z Wnioskodawcą w ramach programu lekowego: "Leczenie raka urotelialnego z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10: C65, C66, C67, C68)". Dostępne on-line pod adresem: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5370-14-2018-zlc> Data ostatniego dostępu: 25.03.2025 r.
- AOTMiT 169/2021** Wniosek o objęcie refundacją leku Bavencio (awelumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka urotelialnego awelumabem (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)”. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4231.58.2021. Data ukończenia: 20 stycznia 2022 r. Dostępne on-line pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/169/AWA/169_AWA_Bavencio_OT.4231.58.2021_BIP.pdf Data ostatniego dostępu: 25.03.2025 r.
- AOTMiT 19/2023** AOTMiT. Padcev (enfortumab wedotyny) we wskazaniu: monoterapia raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor receptora programowanej śmierci komórki 1 lub inhibitor ligandu programowanej śmierci komórki 1 Opracowanie analityczne. Raport oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2023 Nr: 19/2023 Data ukończenia: 10.03.2023.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>

- Atkins 2004** Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schünemann HJ, Edejer T, Varonen H, Vist GE, Williams JW Jr, Zaza S; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004 Jun 19;328(7454):1490.
- AWA Opdivo 2023** Opdivo (niwolumab) w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$ z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej cystektomii z cechą RO. Analiza weryfikacyjna nr OT.423.1.5.2023. Data ukończenia: 24.05.2023 r.
- Bączek 2022** Bączek I. Rak pęcherza moczowego. Program lekowy. "Podtrzymująca immunoterapia to największy postęp". Rynek Zdrowia. Opublikowano: 23 października 2022 r. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.rynekzdrowia.pl/Serwis-Onkologia/Rak-pecherza-moczowego-Program-lekowy-Podtrzymujaca-immunoterapia-to-najwiekszy-postep,238243,1013.html>
Data ostatniego dostępu: 25.03.2025 r.
- Bhatt 2012** Bhatt J, Cowan N, Protheroe A, Crew J. Recent advances in urinary bladder cancer detection. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2012 Jul;12(7):929-39.
- CADTH 2024** CADTH. Enfortumab vedotin. Project Number: PC0353-000. Reimbursement Recommendation. December 2024. Dostęp on-line pod adresem: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2024/PC0353-Padcev_FINAL_Rec.pdf
Data ostatniego dostępu: 25.03.2025 r.
- Cato 2021** Catto JWF, Downing A, Mason S, Wright P, Absolom K, Bottomley S, Hounsom L, Hussain S, Varughese M, Raw C, Kelly P, Glaser AW. Quality of Life After Bladder Cancer: A Cross-sectional Survey of Patient-reported Outcomes. *Eur Urol*. 2021 May;79(5):621-632.
- Cato 2021** Catto JWF, Downing A, Mason S, Wright P, Absolom K, Bottomley S, Hounsom L, Hussain S, Varughese M, Raw C, Kelly P, Glaser AW. Quality of Life After Bladder Cancer: A Cross-sectional Survey of Patient-reported Outcomes. *Eur Urol*. 2021 May;79(5):621-632.
- Chen 2020** Chen S, Zhang N, Wang T, Zhang E, Wang X, Zheng J. Biomarkers of the Response to Immune Checkpoint Inhibitors in Metastatic Urothelial Carcinoma. *Front Immunol*. 2020 Aug 25;11:1900.
- Chłosta 2013** Chłosta PL, Wysocki PJ, Fijuth J. Rak pęcherza moczowego. Książek A, Potemski P, Borówka A, Chłosta PL, Demkow T, Fijuth J, Jaszczyński J, Wysocki PJ. W: Nowotwory układu moczowo-płciowego. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Zalecenia postępowania diagnostyczko terapeutycznego 2013; s 353-369.
- ChPL Balversa 2025** Charakterystyka Produktu Leczniczego Balversa z dnia 18.02.2025 r. (procedura EMA/VR/0000248998; opublikowano na portalu EMA 19.02.2025 r.). Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/balversa>
Data ostatniego dostępu: 24.03.2025 r.
- ChPL Carbomedac 2023** Charakterystyka produktu leczniczego Carbomedac z dnia 11 lipca 2023 r. Dostęp on-line pod adresem: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 25.03.2025 r.
- ChPL Cisplatin-Ebewe 2024** Charakterystyka produktu leczniczego Cisplatin-Ebewe z dnia 19.09.2024 r. Dostęp on-line pod adresem: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 25.03.2025 r.
- ChPL Gemcitabinum Accord 2024** Charakterystyka produktu leczniczego Gemcitabinum Accord z dnia 25 listopada 2024 r. Dostęp on-line pod adresem: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>

Data ostatniego dostępu: 25.03.2025 r.

- ChPL Keytruda 2025** Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda z dnia 31.01.2025 r. (procedura EMEA/H/C/003820/IB/0164; opublikowano na portalu EMA 06.02.2025 r.). Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>
Data ostatniego dostępu: 24.03.2025 r.
- ChPL Padcev 2024** Charakterystyka Produktu Leczniczego Padcev z dnia 05.12.2024 r. (procedura EMEA/H/C/005392/II/0021/G; opublikowano na portalu EMA 17.01.2025 r.). Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/padcev>
Data ostatniego dostępu: 25.03.2025 r.
- Daneshmand 2021** Daneshmand S. Epidemiology and risk factors of urothelial (transitional cell) carcinoma of the bladder. UpToDate 2021. Dostępne online pod adresem: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-risk-factors-of-urothelial-transitional-cell-carcinoma-of-the-bladder>
Data ostatniego dostępu: 25.03.2025 r.
- di Martino 2016** di Martino E, Tomlinson DC, Williams SV, Knowles MA. A place for precision medicine in bladder cancer: targeting the FGFRs. Future Oncol. 2016 Oct;12(19):2243-63.
- EMA 2020** Wytyczne oceny leków przeciwnowotworowych u ludzi, dokument EMA z 2020 r. (draft, w trakcie aktualizacji). EMA/CHMP/205/95 Rev.6. Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 25.03.2025 r.
- EMA EPAR Balversa 2024** EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report Balversa. EMA/336561/2024. 27 June 2024. Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/balversa-epar-public-assessment-report_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 25.03.2025 r.
- EMA EPAR Padcev 2022** EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report. EMA/249357/2022. February 2022. Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/padcev-epar-public-assessment-report_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 25.03.2025 r.
- EPAR Keytruda 2024** EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report Keytruda. EMA/CHMP/310416/2024. 25 July 2024. Dostęp on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/padcev-h-c-005392-ii-0013-epar-assessment-report-variation_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 25.03.2025 r.
- EPAR Padcev 2024** EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report Padcev. EMA/CHMP/310405/2024. 25 July 2024. Dostęp on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0150-epar-assessment-report-variation_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 25.03.2025 r.
- Eylert 2013** Eylert MF, Hounsoms L, Verne J, Bahl A, Jefferies ER, Persad RA. Prognosis is deteriorating for upper tract urothelial cancer: data for England 1985-2010. BJU Int. 2013 Jul;112(2):E107-13.

- FDA 2018** U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Oncology Center of Excellence Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry. December 2018. Dostępne online pod adresem: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-trial-endpoints-approval-cancer-drugs-and-biologics>
Data ostatniego dostępu: 25.03.2025 r.
- FWZ 2022** Fundacja Wygrajmy Zdrowie. Patronat honorowy: Polskie Towarzystwo Onkologiczne. Sytuacja pacjenta z rakiem pęcherza moczowego – aktualne wyzwania. Warszawa 2022. Dostęp on-line pod adresem: https://tosieleczy.pl/wp-content/uploads/2022/09/Rak_PECHERZA_raport_2022_wygrajmyzdrowie-1.pdf
Data ostatniego dostępu: 25.03.2025 r.
- Galsky 2021** Galsky MD, Balar AV, Black PC, Campbell MT, Dykstra GS, Grivas P, Gupta S, Hoimes CJ, Lopez LP, Meeks JJ, Plimack ER, Rosenberg JE, Shore N, Steinberg GD, Kamat AM. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immunotherapy for the treatment of urothelial cancer. *J Immunother Cancer*. 2021;9(7):e002552.
- Galsky 2024** Galsky MD, Witjes JA, Gschwend JE, Milowsky MI, Schenker M, Valderrama BP, Tomita Y, Bamias A, Lebre T, Shariat SF, Park SH, Agerbaek M, Jha G, Stenner F, Ye D, Giudici F, Dutta S, Askelson M, Nasroulah F, Zhang J, Brophy L, Bajorin DF. Adjuvant Nivolumab in High-Risk Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma: Expanded Efficacy From CheckMate 274. *J Clin Oncol*. 2024 Oct 11;JCO2400340. doi: 10.1200/JCO.24.00340. Epub ahead of print. PMID: 39393026.
- G-BA 2024** G-BA. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Enfortumab Vedotin (Neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom, nicht resezierbar oder metastasiert, Erstlinie, geeignet für platinhaltige Chemotherapie, Kombination mit Pembrolizumab). Dostęp on-line pod adresem: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1133/>
Data ostatniego dostępu: 25.03.2025 r.
- Geynisman 2022** Geynisman DM, Broughton E, Hao Y, Zhang Y, Le T, Huo S. Real-world treatment patterns and clinical outcomes among patients with advanced urothelial carcinoma in the United States. *Urol Oncol*. 2022 May;40(5):195.e1-195.e11. doi: 10.1016/j.urolonc.2021.11.014. Epub 2021 Dec 11. Erratum in: *Urol Oncol*. 2023 May;41(5):259. doi: 10.1016/j.urolonc.2023.03.001. PMID: 34906410.
- Ghatalia 2018** Ghatalia P, Zibelman M, Geynisman DM, Plimack E. Approved checkpoint inhibitors in bladder cancer: which drug should be used when? *Ther Adv Med Oncol*. 2018 Jul 30;10:1758835918788310. doi: 10.1177/1758835918788310.
- GLOBOCAN 2022** Opracowanie własne na podstawie danych zamieszczonych na portalu WHO. IARC. GLOBOCAN. Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2022. Dostęp on-line pod adresem: <https://gco.iarc.fr/today/en>
Data ostatniego dostępu: 25.03.2025 r.
- Grewal 2021** Grewal SK, Hepp Z, Liu Y, Fuldeore R, Sesterhenn S, Chang N, Galsky M. Opioid use in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma patients and matched non-cancer controls. *JCO* 2021; 39: e16517-e16517. DOI:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.e16517
- Halaseh 2022** Halaseh SA, Halaseh S, Alali Y, Ashour ME, Alharayzah MJ. A Review of the Etiology and Epidemiology of Bladder Cancer: All You Need To Know. *Cureus*. 2022 Jul 27;14(7):e27330. doi: 10.7759/cureus.27330.
- HAS 2024** HAS. PADCEV (enfortumab vedotin) - Carcinome urothélial. Décision d'accès précoce - Mis en ligne le 08 oct. 2024. Dostęp on-line pod adresem: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3546650/fr/padcev-enfortumab-vedotin-carcinome-urothelial
Data ostatniego dostępu: 25.03.2025 r.

- Higgins 2024** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5 (updated August 2024). Cochrane, 2024. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
- ICD-10 2019** International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. Version: 2019. Dostępne online pod adresem: <https://icd.who.int/browse10/2019/en>
Data ostatniego dostępu: 25.03.2025 r.
- ICD-11 2024** International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 11th Revision. Version: 2024-01 Dostępne online pod adresem: <https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/en>
Data ostatniego dostępu: 25.03.2025 r.
- IQWiG 2025** IQWiG. [A24-98] Enfortumab Vedotin (Urothelkarzinom, Erstlinie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Letzte Aktualisierung 02.01.2025. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.iqwig.de/projekte/a24-98.html>
Data ostatniego dostępu: 25.03.2025 r.
- IZWOZ 2019** Koszty nowych technologii lekowych w leczeniu najczęściej diagnozowanych nowotworów. Prognoza 2019-2021”. Warszawa, 2019. Dostęp on-line pod adresem: https://www.politykazdrowotna.com/uploads/files/2019/11/22/Koszty_nowych_tehnologii_lekowych_w_leczeniu_najczesciej_diagnozowanych_nowotworow_Prognoza_2019-2021.pdf Data ostatniego dostępu: 25.03.2025 r..
- Kamat 2016** Kamat AM, Hahn NM, Efstathiou JA, Lerner SP, Malmström PU, Choi W, Guo CC, Lotan Y, Kassouf W. Bladder cancer. Lancet. 2016 Dec 3;388(10061):2796-2810. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30512-8. Epub 2016 Jun 23. Erratum in: Lancet. 2016 Dec 3;388(10061):2742. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31776-7.
- KE 22/08/2024** DECYZJA WYKONAWCZA KOMISJI z dnia 22.8.2024 r. przyznająca na podstawie rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 726/2004 pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego stosowanego u ludzi "Balversa - erdafitynib". Bruksela, dnia 22.8.2024 C(2024)6036 (final). Dostępne online pod adresem: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240822163435/dec_163435_pl.pdf
Data ostatniego dostępu: 25.03.2025 r.
- KE Padcev 2022** Komisja Europejska. DECYZJA WYKONAWCZA KOMISJI z dnia 13.4.2022 r. przyznająca na podstawie rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 726/2004 pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego stosowanego u ludzi "Padcev - enfortumab wedotyny".
Dostępne on-line pod adresem: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220413154561/dec_154561_pl.pdf
Data ostatniego dostępu: 25.03.2025 r.
- KE Padcev 2024** Komisja Europejska. DECYZJA WYKONAWCZA KOMISJI z dnia 26.8.2024 r. w sprawie zmiany wydanego decyzją C(2022)2527(final) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego stosowanego u ludzi „Padcev - enfortumab wedotyny”.
Dostępne on-line pod adresem: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240826163718/dec_163718_pl.pdf
Data ostatniego dostępu: 25.03.2025 r.
- KRN 2024** Opracowanie własne na podstawie materiałów zamieszczonych na portalu Krajowego Rejestru Nowotworów – Raporty. Dostępne on-line pod adresem: http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_nowotwor

Data ostatniego dostępu: 25.03.2025 r.

- Książek 2022** Książek A, Załuska W, Wysocki WM. Nowotwory układu moczowego. Rozdział 2. Rak pęcherza moczowego. W: Gajowski P. Interna – mały podręcznik. Medycyna Praktyczna 2022. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.14.13>. Data ostatniego dostępu: 25.03.2025 r.
- Książek 2024** Książek A, Załuska W. Rak pęcherza moczowego. W: Choroby nerek i dróg moczowych Nowotwory układu moczowego. Interna Szczeklika – duży podręcznik (wydanie on-line). Data weryfikacji: 3 czerwca 2024 r.
- Majcherczyk 2021** Majcherczyk K, Marcinek M, Nowak M, Tkocz M. Pojedynczy przerzut mózdkowy jako pierwotna manifestacja raka pęcherza moczowego. *Annales Academiae Medicae Silesiensis*. 2021;75:123-127. doi:10.18794/aams/143349.
- Martin 2016** Martin JW, Carballido EM, Ahmed A, Farhan B, Dutta R, Smith C, Youssef RF. Squamous cell carcinoma of the urinary bladder: Systematic review of clinical characteristics and therapeutic approaches. *Arab J Urol*. 2016 Aug 1;14(3):183-91.
- Martin 2021** Martin S, Shah SN, Hepp Z, Harris N, Morgans AK. Qualitative Analysis of Pain in Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *Bladder Cancer*. 2021;8:45-53.
- Masson-Lecomte 2025** Masson-Lecomte A, Gontero P, Birtle A, Compérat EM, Dominguez-Escrig JL, Liedberg F, Mariappan P, Mostafid AH, van Rhijn BWG, Seisen T, Shariat SF, Xylinas EN. EAU Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma. European Association of Urology 2025. Dostępne on-line pod adresem: <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Upper-Urinary-Tract-Urothelial-Carcinoma-2025.pdf>. Data ostatniego dostępu: 25.03.2025 r.
- Masson-Lecomte 2025a** Masson-Lecomte A, Birtle A, Pradere B, Capoun O, Compérat E, Domínguez-Escrig JL, Liedberg F, Makaroff L, Mariappan P, Moschini M, Rai BP, van Rhijn BWG, Shariat SF, Smith EJ, Teoh JYC, Soukup V, Wood R, Xylinas EN, Soria F, Seisen T, Gontero P. European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: Summary of the 2025 Update. *Eur Urol*. 2025 Mar 7:S0302-2838(25)00145-9. doi: 10.1016/j.eururo.2025.02.023. Epub ahead of print.
- McCloskey 2020** McCloskey H, McCabe S, Gessner K, Filippou P, Hamad J, Deal AM, Smith A, Gore JL. Cancer stage and quality of life in bladder cancer. *JCO* 2020; 38: 466-466.
- Merseburger 2019** Merseburger AS, Apolo AB, Chowdhury S, Hahn NM, Galsky MD, Milowsky MI, Petrylak D, Powles T, Quinn DI, Rosenberg JE, Siefker-Radtke A, Sonpavde G, Sternberg CN. SIU-ICUD recommendations on bladder cancer: systemic therapy for metastatic bladder cancer. *World J Urol*. 2019 Jan;37(1):95-105.
- Miñana 2014** Miñana B, Cózar JM, Palou J, Unda Urzaiz M, Medina-Lopez RA, Subirá Ríos J, de la Rosa-Kehrmann F, Chantada-Abal V, Lozano F, Ribal MJ, Rodríguez Fernández E, Castiñeiras Fernández J, Concepción Masip T, Requena-Tapia MJ, Moreno-Sierra J, Hevia M, Gómez Rodríguez A, Martínez-Ballesteros C, Ramos M, Amón Sesmero JH, Pizá Reus P, Bohorquez Barrientos A, Rioja Sanz C, Gomez-Pascual JA, Hidalgo Zabala E, Parra Escobar JL, Serrano O. Bladder cancer in Spain 2011: population based study. *J Urol*. 2014 Feb;191(2):323-8. doi: 10.1016/j.juro.2013.08.049.
- Morgans 2023** Morgans AK, Galsky MD, Wright P, Hepp Z, Chang N, Willmon CL, Sesterhenn S, Liu Y, Sonpavde GP. Real-world treatment patterns and clinical outcomes with first-line therapy in patients with locally advanced/metastatic urothelial carcinoma by cisplatin-eligibility. *Urol Oncol*. 2023 Aug;41(8):357.e11-357.e21. doi: 10.1016/j.urolonc.2023.03.012.

- MZ 01/10/2024** Komunikat Ministra Zdrowia w sprawie produktów leczniczych niepodlegających finansowaniu w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych z dnia 01.10.2024 r. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/komunikat-ministra-zdrowia-w-sprawie-produktow-leczniczych-niepodlegajacych-finansowaniu-w-ramach-procedury-ratunkowego-dostepu-do-technologii-lekowych18>
Data ostatniego dostępu: 25.03.2025 r.
- MZ 18/12/2024** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r.
- MZ 24/10/2023** 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 urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- NCCN 1.2025** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Bladder Cancer. Version 1.2025 — March 25, 2025
- NCCN 1.2025a** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Adult Cancer Pain Version 1.2025 — March 12, 2025.
- NCCN 4.2024** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Bladder Cancer. Version 4.2024 — May 2024.
- NCPE 2024** NCPE. Enfortumab vedotin in combination with pembrolizumab (Padcev® in combination with Keytruda®). HTA ID: 24038. Dostęp on-line : <https://www.ncpe.ie/enfortumab-vedotin-in-combination-with-pembrolizumab-padcev-in-combination-with-keytruda-hta-id-24038/>
Data ostatniego dostępu: 25.03.2025 r.
- NFZ 2024** Opracowanie własne na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia. Statystyka JGP Dostęp on-line : <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/>
Data ostatniego dostępu: 25.03.2025 r.
- NICE 2024** NICE. Enfortumab vedotin with pembrolizumab for first-line treatment of unresectable or metastatic urothelial cancer who are eligible for platinum-containing chemotherapy [ID6332]. In development [GID-TA11233]. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11233>
Data ostatniego dostępu: 25.03.2025 r.
- Patel 2020** Patel VG, Oh WK, Galsky MD. Treatment of muscle-invasive and advanced bladder cancer in 2020. CA Cancer J Clin. 2020 Sep;70(5):404-423. doi: 10.3322/caac.21631.
- PBAC 2024** PBAC. Enfortumab Vedotin; Powder for I.V. infusion 20 mg, Powder for I.V. infusion 30 mg; Padcev®. Public Summary Document (PSD) November 2024 PBAC Meeting. Page last updated: 7 March 2025. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2024-11/enfortumab-vedotin-PSD-November-2024>
Data ostatniego dostępu: 25.03.2025 r.
- Perlis 2014** Perlis N, Krahn M, Alibhai S, Finelli A, Ritvo P, Bremner KE, Kulkarni G. Conceptualizing global health-related quality of life in bladder cancer. Qual Life Res. 2014 Oct;23(8):2153-67. doi: 10.1007/s11136-014-0685-9.
- Powles 2022** Powles T, Bellmunt J, Comperat E, De Santis M, Huddart R, Loriot Y, Necchi A, Valderama BP, Ravaud A, Shariat SF, Szabados B, van der Heijden MS, Gillissen S; ESMO Guidelines Committee. Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022;33(3):244-258.

- Powles 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. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on first-line therapy in advanced urothelial carcinoma. *Ann Oncol*. 2024 Jun;35(6):485-490. doi: 10.1016/j.annonc.2024.03.001.
- Powles 2024a** Powles T, Valderrama BP, Gupta S, Bedke J, Kikuchi E, Hoffman-Censits J, Iyer G, Vulsteke C, Park SH, Shin SJ, Castellano D, Fornarini G, Li JR, Gümüş M, Mar N, Loriot Y, Fléchon A, Duran I, Drakaki A, Narayanan S, Yu X, Gorla S, Homet Moreno B, van der Heijden MS; EV-302 Trial Investigators. Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer. *N Engl J Med*. 2024 Mar 7;390(10):875-888. doi: 10.1056/NEJMoa2312117.
- Renner 2023** Renner S, Loussikian P, Foulquié P, Marrel A, Barbier V, Mebarki A, Schück S, Bharmal M. Patient and Caregiver Perceptions of Advanced Bladder Cancer Systemic Treatments: Infodemiology Study Based on Social Media Data. *JMIR Cancer*. 2023 Mar 27;9:e45011. doi: 10.2196/45011.
- Safiri 2021** Safiri S, Kolahi AA, Naghavi M; Global Burden of Disease Bladder Cancer Collaborators. Global, regional and national burden of bladder cancer and its attributable risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2019. *BMJ Glob Health*. 2021;6(11):e004128.
- Schneidewind 2022** Schneidewind L, Dräger DL, Roßberg V, Nolting J, Hakenberg OW. Prospective Evaluation of Health-Related Quality of Life in Patients with Metastatic Urothelial Carcinoma Undergoing Immunotherapy with Pembrolizumab: Symptom Burden Can Predict Survival. *Urol Int*. 2022 Oct 14:1-7.
- Shah 2019** Shah M, Devine J, Wang S, Hepp Z, Shah S. Patient-reported symptoms and impacts of locally advanced or metastatic urothelial cancer after chemotherapy followed by a PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitor. *JCO* 2019; 37: 380-380. DOI:10.1200/JCO.2019.37.7_suppl.380
- Stecca 2021** Stecca C, Abdeljalil O, Sridhar SS. Metastatic Urothelial Cancer: a rapidly changing treatment landscape. *Ther Adv Med Oncol*. 2021 Sep 30;13:17588359211047352.
- Stecca 2024** Stecca CE, Chowdhury D, Blais N, Alimohamed N, Wood L, Canil CM, Eigl B, Kulkarni GS, Black PC, Kassouf W, Chung P, North S, Jiang DM, Sridhar SS. 2024 CUA-GUMOC Expert Report: Management of unresectable locally advanced and metastatic urothelial carcinoma. *Can Urol Assoc J*. 2024 Dec;18(12):379-390. doi: 10.5489/cuaj.8946.
- Stein 2001** Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, Skinner E, Bochner B, Thangathurai D, Mikhail M, Raghavan D, Skinner DG. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol*. 2001 Feb 1;19(3):666-75. doi: 10.1200/JCO.2001.19.3.666. PMID: 11157016.
- Sylvester 2006** Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffieux C, Denis L, Newling DW, Kurth K. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol*. 2006 Mar;49(3):466-5; discussion 475-7. doi: 10.1016/j.euro.2005.12.031.
- Valderrama 2022** Valderrama BP, González-Del-Alba A, Morales-Barrera R, Peláez Fernández I, Vázquez S, Caballero Díaz C, Domènech M, Fernández Calvo O, Gómez de Liaño Lista A, Arranz Arijá JÁ. SEOM-SOGUG clinical guideline for localized muscle invasive and advanced bladder cancer (2021). *Clin Transl Oncol*. 2022;24(4):613-624.
- Van Der Heijden 2024** Van Der Heijden MS, Powles T, Gupta S, Bedke J, Kikuchi E, De Wit R, Galsky MD, Duran I, Necchi A, Retz M, Yu EY, Hoffman-Censits JH, Iyer G, Park SH, Su WP, Parmar H, Guan X, Gorla SR, Moreno BH, Valderrama BP. Enfortumab vedotin (EV) in combination with

- pembrolizumab (P) versus chemotherapy in previously untreated locally advanced metastatic urothelial carcinoma (la/mUC): Subgroup analyses results from EV-302, a phase 3 global study. JCO 2024 (42): LBA530-LBA530. DOI:10.1200/JCO.2024.42.4_suppl.LBA530
- van der Heijden 2025** van der Heijden AG, Bruins HM, Carrion A, Cathomas R, Compérat E, Dimitropoulos K, Efsthathiou JA, Fietkau R, Kailavasan M, Lorch A, Martini A, Mertens LS, Meijer RP, Mariappan P, Milowsky MI, Neuzillet Y, Panebianco V, S  bj  rnsen S, Smith EJ, Thalmann GN, Rink M. European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2025 Guidelines. Eur Urol. 2025 Mar 17:S0302-2838(25)00138-1. doi: 10.1016/j.eururo.2025.02.019. Epub ahead of print.
- van der Heijden 2025a** A.G. van der Heijden AG, Bruins HM, Carrion A, Cathomas R, Compérat EM, Dimitropoulos K, Efsthathiou JA, Fietkau R, Lorch A, Mariappan P, Meijer RP, Mertens LS, Milowsky MI, Neuzillet Y, Panebianco V, Rink M, Thalmann GN, S  bj  rnsen S, Kailavasan M, Martini A, Smith EJ. Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer 2025. Dost  pne on-line pod adresem: <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Muscle-Invasive-Bladder-Cancer-2025.pdf>
Data ostatniego dost  pu: 25.03.2025 r.
- Wysocki 2022** Wysocki PJ, Ch  osta P, Antoniewicz A, Chrzan R, Czech AK, Dudek P, Gronostaj K, Krzakowski M, Kwinta  , Kucharz J, Ma  cki K, Oko   K, Przydacz M, Skoneczna I, Wiechno P. Zalecenia post  powania diagnostyczno-terapeutycznego w raku p  cherza moczowego. Onkol Prakt Klin Edu 2022;8(4):229-291
- Wysocki 2024** Wysocki PJ, Krzakowski M, Kwinta  , Kucharz J, Skoneczna I, Wiechno P. Optimization of systemic treatment in patients with bladder, ureter, and renal pelvis cancer — expert opinion of the Polish Society of Clinical Oncology. Published online: 2024-12-27. Dost  pne online pod adresem: https://journals.viamedica.pl/oncology_in_clinical_practice/article/view/102532/80847
Data ostatniego dost  pu: 25.03.2025 r.
- ZUS 2025** Opracowanie w  asne na podstawie danych dost  pnych w Portalu Statystycznym Zak  adu Ubezpiecze   Spo  ecznych. Dost  pne online pod adresem: <http://www.psz.zus.pl/Default.aspx> .
Data ostatniego dost  pu: 25.03.2025 r.